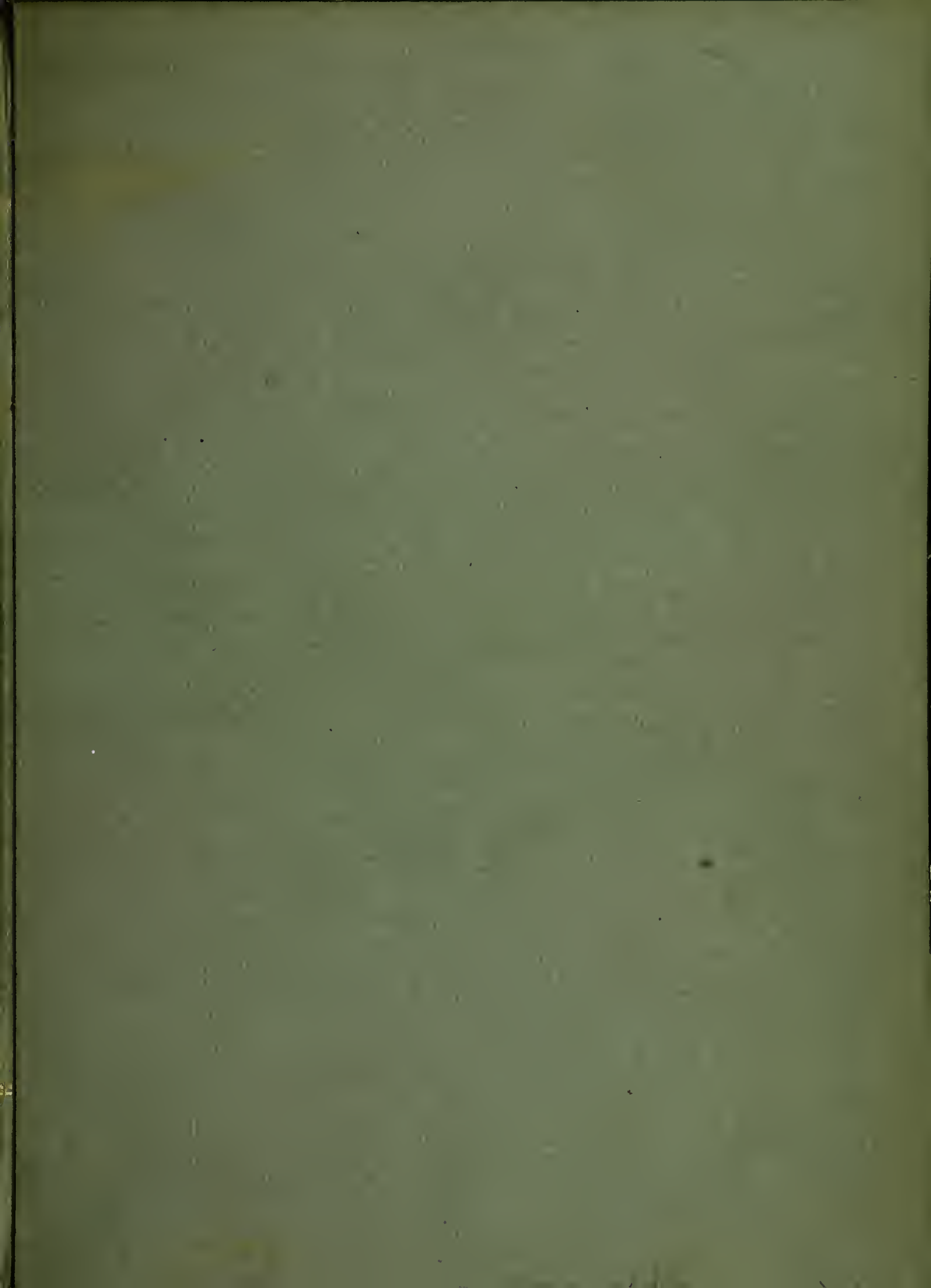


If exactitude can lead to anything in medicine — this must be a promising way to take, the only one perhaps

W. K.

But it will be followed to a point when the very richness of relevant observations will become so confusing that a new point of view will have to bring simplification & a renewed interest in the general question of allergy.



AUS DER K. K. UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK
IN WIEN.
(VORSTAND HOFRAT ESCHERICH.)

KLINISCHE STUDIEN

ÜBER

VAKZINATION

UND VAKZINALE ALLERGIE.

VON

DR. C. v. PIRQUET.

MIT 49 FIGUREN IM TEXT UND EINER FARBIGEN TAFEL.

LEIPZIG UND WIEN.
FRANZ DEUTICKE.
1907.



Verlags-Nr. 1269.



Druck von Rudolf M. Rohrer in Brünn.

Inhaltsverzeichnis.

III.

Theoretischer Teil.

Einleitung.

> Der Experimentation zugänglich wie kaum ein anderes pathologisches Gebiet, müßte sich die Lehre von der Vakzination in rein naturwissenschaftlicher Behandlung zu einem exakten Kapitel der Pathologie ausbilden lassen.
>
> Bohn, Lehrbuch der Vakzination 1875.

Die Vakzination ist unsere älteste und noch immer unsere beste Immunisierungsmethode; trotzdem hat ihre Kenntnis auf die Ausgestaltung der modernen theoretischen Medizin nur geringen Einfluß ausgeübt. In den heutigen Lehrbüchern der Pathologie wird die Kuhpockenimpfung nur flüchtig erwähnt, in der modernsten Zusammenfassung unserer allgemeinen Kenntnisse von den Krankheiten, in Krehls „Pathologischer Physiologie" überhaupt nicht genannt.

Und doch gilt der obige Satz, den Bohn vor 32 Jahren schrieb, noch heute und ebenso seine Klage, dass „der Literaturstrom der Schutzblatternimpfung sich in eine kaum übersehbare seichte Breite verloren hat".

Darin mag auch die erste Ursache für die geringe Berücksichtigung der in der Vakzination gegebenen fundamentalen Tatsachen liegen: Der einzelne, der dieselben aus der Literatur ausschälen möchte, steht verwirrt vor dem Wuste von Papier, das schon über den Gegenstand beschrieben ist und geht lieber zu einem neueren Thema über, dem noch nicht so viele Schlacken anhaften. Ein weiterer Grund dürfte darin bestehen, daß die berufenen Vertreter der allgemeinen Pathologie die Vakzination nicht selbst ausüben, daß die Impfung in den Händen von Praktikern liegt, welche hauptsächlich an praktisch klinischen, statistischen oder technischen Fragen Interesse finden.

Am meisten Schuld daran, daß die Lehre von der Vakzination zu dem großen Aufschwunge der medizinischen Kenntnisse in den letzten Dezennien nichts beigetragen hat, ist aber der Umstand, daß der Erreger von Variola und Vakzine noch nicht gefunden ist. Wir sind gewohnt mit bestimmten Bakterien zu arbeiten, die wir im Mikroskope sehen, im Reagensglase kultivieren können, und lassen eine Infektionskrankheit so lange unbeachtet, bis diese notwendigste Vorbedingung erfüllt ist.

Bei der Vakzine haben nun die unzähligen Arbeiten über den Erreger noch zu keinem klaren Resultate geführt; können wir nicht trotzdem allgemeine pathologische Lehren aus diesem Prozesse ziehen?

Versuche in dieser Richtung sind so alt, wie die Vakzination selbst. Sie knüpfen gewöhnlich an die Tatsache der Immunität an und sind Hypothesen über den Mechanismus des Impfschutzes, in denen sich die allgemeinen medizinischen Ansichten der betreffenden Epoche wiederspiegeln.

Die älteste Vorstellung, auf der schon die Lehre der Brahminen über die Variolation aufgebaut war, ist noch bei L. E. Hoffmann 1775 ausgesprochen: Das Pockengift ist jedem Menschen angeboren, in den Pockendrüsen enthalten und wird durch fermentartige Körper zur Gärung gebracht. Die erworbene Immunität besteht darin, daß alle Pockendrüsen vergärt sind, die angeborene darin, daß der Mensch ohne Pockendrüsen zur Welt kam.

Diese Hypothese präexistenter Pockendrüsen, die mit Ehrlichs Annahme präformierter Seitenketten eine flüchtige Ähnlichkeit hat, konnte mit dem Fortschritte der Anatomie nicht aufrechterhalten werden, aber der Grundgedanke blieb. Dufresne spricht ihm 1823 so aus: Das Gift der Menschen- und Kuhpocken zerstört einen Teil der Empfänglichkeit, die jedem Menschen eigen ist; um die übrige Empfänglichkeit zu tilgen, bedarf es nur der weiteren Mitteilung einer genügenden Menge von Lymphe.

So gefaßt, ist die Hypothese von der Grundanschauung Pasteurs, welcher die Immunität durch Erschöpfung des Nährbodens erklärte, nur mehr darin verschieden, daß die Alten den pathologischen Vorgang in der Gärung sahen, nicht in der Vermehrung des auslösenden Agens.

In der alten Ansicht ist das Kontagium eine brennende Lunte, die man nur in das Haus zu legen braucht: dann brennt alles weiter, was brennbar ist, nur Stein und Eisenkonstruktion bleibt übrig. Hat das Feuer einen Teil des brennbaren Materials vergessen oder häuft sich solches mit der Zeit wieder auf, so zündet man einfach noch einmal an.

In der Pasteurschen Ansicht ist der Organismus ein Nährboden, der zum Teil aus Stoffen besteht, die dem Mikroorganismus zur Nahrung dienen können. Der Mikrobe vermehrt sich so lange, und schädigt dabei durch seine eigene Evolution und seine Stoffwechselprodukte den Körper, bis er nichts mehr zu fressen findet. In dem erschöpften Nährboden stirbt er an Entkräftung.

In bezug auf die Immunität kommen beide Hypothesen auf dasselbe heraus: der Organismus enthält nach dem Durchmachen der Krankheit keinen Stoff mehr, an dem das Kontagium Fuß fassen könnte.

Am meisten an die älteste Erschöpfungstheorie klingt die Auffassung Ackermanns an, daß die schädliche Substanz bei der Vakzination die von ihr ergriffenen Elemente zwar nicht vernichtet, aber sie derart in ihrer

Zusammensetzung verändert, daß sie für lange Zeit oder für immer unfähig werden „so tätig zu sein, wie sie es müßten, um im Anschlusse an einen neuen, von der gleichen Krankheitsursache ausgehenden Angriff die gleiche Krankheit zu leisten".

L. Pfeiffer, der bedeutendste noch lebende Erforscher des vakzinalen Prozesses, fußt auf demselben Gedanken, kann es aber nicht für möglich halten, daß eine zelluläre Veränderung sich auch auf die Nachkommen der betroffenen Zellen erstrecken wird. Darum nimmt er an, daß der Erreger selbst „in geschützten Gewebestellen zurückbleibt". „Von hier aus wird der Immunitätszustand so viele Monate oder Jahre erhalten und erneuert, bis mit dem Absterben des letzten Parasitennestes auch im zugehörigen Gewebe der Schutzzustand erlischt."

Die Theorie Chauveaus, daß die Bakterien bei der Infektionskrankheit in ihren eigenen Stoffwechselprodukten ersticken, wie die Hefe in dem von ihr produzierten Alkohol, hat in bezug auf die Vakzination keinen eigenen Interpreten gefunden. Die zweite Infektion hat nach dieser Theorie deshalb keinen Erfolg, weil der Mikroorganismus seine schädlichen Produkte vorfindet, die lange Zeit retiniert werden können.

An die Theorie von Grawitz (1887) erinnert die einige Jahre später veröffentlichte Hypothese von Pohl-Pincus über die Wirkungsweise der Vakzination. Grawitz hatte angenommen, daß durch die erste Attake der Infektionskrankheit die Lebensenergie der Tierzellen gegen die Parasiten erhöht werde. Diese erhöhte Anpassung wird auf die Abkömmlinge der Zellen, welche die Immunität erworben haben, übertragen.

Pohl-Pincus machte nun bei histologischen Untersuchungen der Vakzinations-Effekte die Beobachtung, daß die reaktive Entzündung, die Schutzwehr des Organismus gegen jeden schädlichen Eingriff, bei der späteren Impfung viel früher eintritt als bei der Erstimpfung. Merkwürdigerweise verlegte er aber in der Erklärung das Hauptgewicht auf den Mikroorganismus: „Das Vakzinekontagium hat beim ersten Import die Fähigkeit, die Tätigkeit der Gewebe für einige Zeit brachzulegen. Der Körper wird das erstemal durch das Gift in seiner reaktiven Tätigkeit gehemmt, das zweitemal zu einer energischen Abwehr gegen dasselbe angereizt.

Nach der Entdeckung der antitoxischen und bakteriziden Stoffe des Blutserums bei Diphtherie und Tetanus versuchten verschiedene Forscher Immunkörper im Serum der Vakzinierten nachzuweisen. Beumer und Peiper gelang es nicht, wohl aber konnten Beclère, Chambon und Ménard in einer Reihe klassischer Untersuchungen zeigen, daß das Serum Vakzinierter die Eigenschaft hat, Lymphe ihrer Virulenz zu berauben. Der Antikörper erscheint im Blute nach dem Ablaufe des vakzinalen Lokalprozesses. Er ist sehr beständig — er wird durch Stehenlassen bis zu einem

Jahre, durch Sonnenlicht, Verfaulen, Temperatur von 100° nicht zerstört — er dialysiert nicht, wird durch Alkohol nicht gefällt, ist an die Globuline gebunden.

Der Antikörper verschwindet aber im Laufe des ersten Jahres nach der Impfung aus dem Blute des Vakzinierten, während Erscheinungen der Immunität viel länger andauern. Die Verfasser unterscheiden darum zwei Phasen der Immunität: die Zeit der antivirulenten Körper im Serum und die Zeit, wo die Immunität nur mehr hinreicht, einer neuen Inokulation Widerstand zu leisten. Über die Natur dieses späteren Impfschutzes sprechen sich die Autoren nicht aus.

In einwandfreier Weise wurde von ihnen der Punkt bewiesen, daß die Entwicklung der Krankheitserreger durch Antikörper gehemmt wird und daß die noch in den Lokalaffektionen vorhandenen Infektionsstoffe wohl durch dieselben Antikörper abgetötet werden. Man kann darum mit Sicherheit den Schluss ziehen, daß die Beendigung der vakzinalen Erkrankung durch Antikörper vor sich geht.

Noch vor diesen Arbeiten hatte Buttersack die Auffassung ausgesprochen, daß die Heilung der Infektionskrankheiten von der durch Antikörper erfolgenden Entwicklungshemmung der Infektionserreger bedingt sei. Speziell aus dem abgekürzten Verlaufe der Revakzination hatte er geschlossen, daß die Immunität darin beruhe, daß diese Entwicklungshemmung früher eintrete.

Huguenin, dem wir die letzte ausgezeichnete zusammenfassende Behandlung des Blatternprozesses und der Vakzination verdanken, fußt gleichfalls auf der modernen Antikörperlehre. Auch ihm ist die Beendigung des Prozesses eine Folge des Auftretens von Antikörpern; das Überdauern der klinischen Immunität über die Zeit nachweisbarer Antikörper erklärt er dadurch, daß bei der neuerlichen Infektion sofort neue Antikörper nachgebildet werden.

Meine eigenen Untersuchungen gingen von den zeitlichen Verhältnissen im Ablauf der Krankheitsphaenomene aus. Ich hatte beobachtet, daß bei der zweiten Injektion von Pferdeserum beim Menschen die krankhaften Erscheinungen nicht wie das erstemal nach 8—12 Tagen, sondern sofort eintreten können und hatte daraus den Schluß gezogen, daß das krankmachende Agens erst dann im Organismus krankhafte Symptome hervorruft, wenn es durch Antikörper verändert ist: die Inkubationszeit sei der Termin, der bis zur Bildung dieser Antikörper verstreicht.

Nach Analogie für die Serumerscheinungen suchend, fand ich in der Angabe über das frühe Erscheinen der revakzinalen Symptome ein passendes Objekt. Die Serumkrankheit bearbeitete ich weiterhin mit Schick und wir erkannten bei genauer Analyse des Krankheitseintrittes den Unterschied zwischen der sofortigen und der beschleunigten Reaktion, den ich dann auch in der Impfung wiederfand.

Meine Absicht war es, aus der Impfung nicht nur eine Theorie der Immunität zu bilden, sondern eine Vorstellung über die Entstehung der Krankheitserscheinungen selbst.

Den bisherigen Autoren waren die Krankheitserscheinungen einfach eine Folge der Resorption von Bakterien oder ihrer Toxine, das Fieber eine Durchseuchung des Organismus, die Inkubationszeit der Termin, in welchem der Infektionserreger in seinem Wachstum eine gewisse Reizschwelle erreicht, über welcher er dem Organismus gefährlich wird, oder die Zeit, die er braucht, um eine neue Generation zu bilden, die dann den Organismus überschwemmt (L. Pfeiffer).

Ich sah schon in dem Auftreten der Krankheitserscheinungen, nicht erst in ihrer Beendigung, ein Symptom der Antikörperbildung. Eine ähnliche Ansicht bekundete im letzten Jahre, unabhängig von mir, Nourney in Mettmann. (Deutsche Medizinalzeitung, 1907, 1.)

Meine erste Publikation (Zur Theorie der Vakzination 1903) spricht die Hypothese aus, daß der ganze Ablauf des vakzinalen Prozesses durch Phasen der Antikörperbildung bedingt sei. Der Körper reagiert mit dem Mikroorganismus nur durch Vermittlung von Antikörpern. Alle sichtbaren Erscheinungen sind Produkte der Wechselwirkung zwischen Antikörper und Mikroorganismus.

Im Verlaufe der Untersuchungen ergab sich die Notwendigkeit, auch die erste Vakzination genau zu studieren, da die Angaben in der Literatur nicht genügend klar waren, um einen Vergleich mit der Revakzination zu gestatten. Dabei kam ich auf die kurvenmäßige Darstellung der Lokalsymptome, weil nur in der Methode der millimetrischen Messung der lokalen Impferfolge die Revakzination exakt darzustellen ist.

Durch die Erkenntnis der prinzipiellen Verschiedenheit in den Wachstumsgesetzen der Papille einerseits, der Areola und der Frühreaktion anderseits, bin ich später zu dem Schlusse gekommen, daß meine ursprüngliche Auffassung, die Antikörper als die maßgebende Substanz für die ganze Impfreaktion anzunehmen, über das Ziel hinausschießt: ich unterscheide jetzt die vornehmlich von der Entwicklung des Infektionserregers abhängigen Erscheinungen von jenen, welche vornehmlich der Antikörperwirkung zuzuschreiben sind.

Die wichtigste klinisch neue oder wenigstens ganz in Vergessenheit geratene Tatsache, die Existenz einer vakzinalen Frühreaktion beim „immunen“ Organismus, habe ich in einer eigenen Publikation vorausgeschickt und die Spezifizität dieser Reaktion gegen die Angriffe von R. Kraus verteidigt (Wiener klin. Wochenschr. 1906, 28, 47).

Bei der Bearbeitung des Kapitels der vakzinalen Immunität ergab sich für mich die Unzulänglichkeit dieses Ausdruckes gegenüber den mannig-

fachen Arten, in welchen die erste Impfung den Körper des Geimpften beeinflußt, und ich schlug darum für die Reaktionsveränderung des Organismus durch ein fremdes Agens den allgemeinen Ausdruck „Allergie" vor (Münch. mediz. Wochenschr. 1906, 30).

Die Beobachtung vakzinaler Exantheme und der Vergleich der Vakzination mit der Variolation regte mich zu dem Versuche an, meine Auffassung der Krankheitserscheinungen an einer Theorie des Blatternexanthemes zu erproben (Wiener klin. Wochenschr. 1907, 9).

Im folgenden habe ich aber genau darauf gesehen, die Darstellung der Tatsachen von den Theorien zu sondern.

Ich beginne mit dem objektiv Nachweisbaren: einer Klinik der Erstvakzination und einer Klinik der verschiedenen Bilder der Revakzination. Erst nachher erlaube ich mir, meine subjektive Auffassung darzulegen und aus den Erfahrungen dieser experimentellen Infektionskrankheit Schlußfolgerungen allgemein pathologischer Natur zu machen.

Um nicht in der Literatur zu ersticken, habe ich nur die Arbeiten der letzten Jahre einigermaßen berücksichtigt und die Frage des Errregers überhaupt vermieden. Die klinischen Tatsachen, die ich bringe, sind nur zum kleinen Teile neu, und es finden sich darüber besonders in den älteren Werken ausführliche und ähnliche Angaben. Was neu ist, ist die Art der Darstellung, der Versuch, die Klinik der Vakzination gewissermaßen mathematisch festzulegen und aus dem Bilde der Vakzination und Revakzination auf die pathologischen Vorgänge zurückzuschließen.

Meine Arbeit ist naturgemäß und bewußt einseitig geworden: sie beabsichtigt nicht eine abgerundete Darstellung der Geschichte, der Parasitologie, der Histologie und der Technik der Vakzination, wie sie die Lehrbücher dieses Spezialthemas bringen: sie soll nur die Betrachtung einer altbekannten Tatsache von einem neuen Gesichtspunkte aus sein.

Ich hoffe, daß mir die nicht sehr zahlreichen älteren klinischen Autoren dieses Gebietes, die noch am Leben sind, verzeihen werden, wenn ich ihre Priorität nicht durch Zitation beweise; diese Vernachlässigung soll nicht dahin aufgefaßt werden, daß ich alle Tatsachen als erster beobachtet haben möchte, sondern sie geschah nur in der Absicht, die Darstellung nicht gar zu schleppend zu gestalten.

Meinem verehrten Chef, Herrn Hofrat Escherich, der meine Arbeiten stets mit freundlichem Interesse verfolgt hat, erlaube ich mir an dieser Stelle meinen herzlichen Dank auszusprechen, ebenso Herrn Dr. B. Schick, mit dem ich die vorhergehende Bearbeitung der Serumkrankheit gemeinsam ausgeführt hatte und welcher mir auch im Beginne dieser Arbeit mehrfach geholfen hat.

Objekte der Impfung und Methodik.

Eine genaue Beobachtung des Vakzinierten konnte nur bei solchen Kindern zu erwarten sein, die im Spitale durch lange Zeit lagen und keine andere fieberhafte Erkrankung boten.

Ich machte darum die Impfungen teils an Rekonvaleszenten der Scharlachabteilung, teils an gesunden Pfleglingen der Säuglingsstation. Eine große Reihe von Revakzinationen führte ich ferner an mir selbst aus. Hier konnte ich am besten die kurzdauernden und minimalen Reaktionen studieren, welche der Wiederimpfung folgen, indem ich meine Impfstellen mehrmals täglich, in einigen Versuchsperioden zweistündlich der Revision unterzog.

Im allgemeinen wurden die Impfstellen einmal täglich besichtigt, Form und Farbe der Reaktion notiert, in einigen Versuchsreihen wurde mit dem Bleistift oder Pastellstiften die Impfstelle abgezeichnet; in den späteren Versuchsreihen begnügte ich mich meistens damit, mit dem Maßstabe Länge und Breite der Papille und der sie umgebenden Rötung abzumessen, um aus diesen Zahlen möglichst genaue Kurven zu gewinnen.

Wieder bei anderen Versuchsreihen wurden Gipsabdrücke genommen, um die Form so treu als möglich erkennen zu können; danach wurden von Dr. Henning Wachsmoulagen geformt und nach der Natur bemalt. Durch Reproduktion dieser Moulagen in Dreifarbendruck ist die Tafel am Schlusse des Buches hergestellt.

Temperaturmessungen wurden wie bei allen im Spital behandelten Kindern mindestens zweimal täglich vorgenommen, während der Fieberperioden öfters im Tage.

Bei den Patienten der Scharlachabteilung wurde der Harn täglich auf Eiweiß untersucht — es fand sich niemals deutliche Albuminurie, die auf die Impfung zu beziehen gewesen wäre; ich komme daher auf diesen Punkt nicht mehr zurück.

Ich befinde mich damit in Übereinstimmung mit Friedemann, welcher keine Albuminurie nach Vakzination fand. Eine wirkliche Nephritis würde ich nicht, wie Perl und Fröhlich es wollen, auf eine vorangegangene Vakzination beziehen. Dagegen halte ich nicht für ausgeschlossen, daß in einem kleinen Prozentsatz der Fälle geringe Spuren von Eiweiß als febrile Albuminurie auftreten: Peiper und Schrause fanden dies bei 122 Impflingen 9 mal, merkwürdigerweise bei Revakzinationen verhältnismäßig öfter, 9 mal unter 54 Fällen. Ich sah in einem Falle, wo die Impfung im Verlauf einer Scharlachnephritis ausgeführt wurde, eine Steigerung der Eiweißausscheidung während des Impffiebers.

Anschwellungen der regionären Lymphdrüsen finden sich häufig, einer genauen fortlaufenden Beobachtung wurden sie nicht unterzogen, und nur dann vermerkt, wenn sie eine auffallende Größe erreicht hatten.

Bei den Säuglingen wurde weiters das Körpergewicht, Art und Menge der Nahrung, Art und Menge der Stühle täglich notiert. Auch hier fand sich fast keine Beeinflussung durch den Vakzineprozeß außer hie und da Andeutung eines Gewichtsstillstandes, nur einmal ein Abfall während des Fiebers: ich halte hiermit auch diesen Punkt für abgetan.

In einem Falle wurde endlich tägliche Zählung der Leukozyten vorgenommen, welche keine wesentliche Verschiebung ergab: da über dieses Thema die ausgezeichneten Untersuchungen von Sobotka vorliegen, werde ich diese in der weiteren Darstellung verwerten.

Die ambulatorischen Impflinge wurden nur zu drei Fragen herangezogen: über den Höhepunkt des vakzinalen Prozesses, über das Haften von Vakzinationen am 8. Tage nach der Erstimpfung und bei der Kasuistik der vakzinalen Exantheme, welche sämtlich bei ambulatorischen Patienten zur Beobachtung kamen.

Fast alle Impfungen sind mit Glyzerin-Kälberlymphe der k. k. Impfstoffgewinnungsanstalt (Direktor Dr. Paul) ausgeführt. Die Lymphe ist von vorzüglicher und ganz konstanter Qualität; niemals kam es vor, daß die Lymphe eines Röhrchens Mißerfolge oder schädliche Nebenwirkungen hervorrief, ebensowenig konnte ich irgendeinen serienweisen Unterschied in der Zeitdauer oder Intensität der Reaktion erkennen. Die Lymphe wurde meist in den letzten Tagen vor der Impfung frisch bezogen und auf Eis aufbewahrt.

Nur zwei Impfreihen wurden mit Lymphen anderer Provenienz ausgeführt: eine mit der Lymphe aus der Anstalt des Dr. Bauer in Wien, die andere mit Lymphe des königl. Sächsischen Impfinstitutes in Dresden (Dr. Chalybäus).

Prof. Schloßmann hatte es der Reinheit dieser Lymphe zugeschrieben, daß die in seiner Anstalt geimpften Säuglinge kein Impffieber zeigen. An größeren Kindern geprüft, erwies sich die Lymphe als in nichts von der unseren verschieden. Der Wegfall des Fiebers ist bei Schloßmanns Impfungen jedenfalls durch das geringe Alter der geimpften Kinder zu erklären; auch bei uns ließ sich die bereits von mehreren Autoren (Wolff, von Randow) konstatierte Anomalie bekräftigen, daß Kinder des 1. Lebensmonates die Impfung fast ohne Temperaturerhöhung überstehen.

Die Methode der Impfung war in den meisten Fällen folgende: Die Außenseite des Oberarmes wird mit Äther gewaschen; an zwei Stellen wird aus dem Lymphröhrchen je ein kleiner Tropfen Lymphe aufgetragen. Dann wird mit der Impflanzette zuerst eine kleine Stelle unterhalb der Lymphstellen geschabt, um für die traumatische Reaktion eine Kontrolle zu haben, hierauf sorgfältige Schabungen an den mit Lymphe beschickten Stellen

gemacht. Die Schabung trifft nur eine etwa 2 : 2 *mm* große Fläche, um die Reaktion von einem möglichst kleinen Punkte ausgehen zu lassen. Man trachte, nur das Epithel zu verwunden, ein Blutstropfen soll dabei nicht hervortreten.

Die Schabmethode ist zeitraubender als die gewöhnliche Schnittführung, die bei den ambulatorischen Impfungen vorgenommen wurde. Hier machten wir auch die vorgeschriebenen drei Impfstellen an jedem Oberarm, während ich für die klinische Beobachtung gewöhnlich nur zwei Stellen an einem Arme infizierte. Der andere Oberarm blieb dann für Revakzinationsversuche frei.

Wiederholte Revakzinationen nahm ich gewöhnlich nicht an der Außenseite des Oberarmes, sondern an der Innenseite des Unterarmes vor, weil diese Gegend bequemer zu inspizieren ist.

In einigen Impfreihen verwendete ich statt der Schabung Stichelung mit einer feinen Nadel. Diese Methode gibt auch ein sehr kleines Impffeld, ist aber nicht so sicher.

Im letzten Jahre verwendete ich statt der Schabung die Drehung der Impflanzette innerhalb des Tröpfchens Lymphe. Die Prozedur ist für das Kind ein wenig schmerzhafter als die Schabung, sie hat aber den Vorteil, daß sie ganz gleichmäßige Wundflächen gibt. Bei meinen Versuchen wählte ich eine spitz zulaufende, aber ziemlich unscharfe Lanzette, weil es mir darauf ankam, die traumatische Reaktion auf das Minimum zu reduzieren. Dies gelingt tatsächlich: es entsteht ein kleinster Kratzeffekt von höchstens 2 *mm* Durchmesser, der jede spezifische Papelbildung scharf erkennen läßt.

Für die Haftung ergibt jedoch die Methode nur dann gute Resultate, wenn man sich einer schneidenden Lanzette bedient. Die Pusteln haben ein ganz kreisrundes Aussehen und entwickeln sich sehr gleichmäßig.

Auf die Impfwunden wurde keinerlei Verband appliziert, ausgenommen, wenn die Kinder stark kratzten. Die Kinder wurden in der 2. Woche der Impfung nicht gebadet; die Wäsche wurde häufig gewechselt. Autovakzinationen haben wir bei Spitalspatienten trotz dieser wenig sorgfältigen Verwahrung fast niemals beobachtet.

I. Teil.

Klinik der Erstvakzination.

Die traumatische Reaktion.

Josef A., $10^1/_2$ Monate altes, gesundes, kräftiges Kind der Säuglingsstation. Körpergewicht 9170 *g*. Temperatur zwischen 36·5 und 37·0.

Erstimpfung am 11./1. 1906 am l. Oberarm. Zwei Impfstellen, darunter Kontrollschabung ohne Impfstoff. Lymphe aus der k. k. Impfstoffgewinnungsanstalt, abgegeben am 9./1. 1906.

Revision der Impfstellen. Rötung in Millimetern.

	Nach							
	3	$5^1/_2$	9	13	17	21	25	42
	Stunden							
1. Impfstelle	3 : 3	3 : 4	3 : 4	4 : 5	4 : 4			
2. Impfstelle	3 : 4	3 : 4	4 : 5	4 : 5	3 : 4	3 : 3	3 : 3	bräunliche Kratzer. eben tastbar.
3. Kontrolle ohne Lymphe . .	3 : 3	3 : 5	3 : 5	3 : 5	4 : 5			

In der ersten Viertelstunde nach Ausführung des Kratzeffektes bildet sich regelmäßig eine Rötung, welche je nach der Empfindlichkeit des Individuums und der gewählten Hautstelle sowie nach der Intensität des Schabens verschieden stark ausfällt. Manche Individuen — z. B. ich selbst — reagieren stets mit einer deutlichen Quaddel, die von einem roten Höfchen umgeben sein kann. Schon in den ersten Stunden nimmt diese Reaktion, welche wir die traumatische nennen, ab, wir sehen aber noch hyperämische Reste davon durch 24 Stunden und länger; zuletzt bleibt ein braunes Schüppchen auf normaler Haut durch längere Zeit. Dieses Stadium bezeichne ich im weiteren als „Kratzeffekt“.

Im vorliegenden Falle erkennen wir, daß in bezug auf die traumatische Reaktion Impfstellen und Kontrolle so gut wie gleich sind; es besteht nur

der eine Unterschied, daß die mit Lymphe imbibierten Stellen eine mehr gelbliche Färbung zeigen als die lymphfreie Kontrolle.

In bezug auf die Größe ergibt sich dagegen kein Unterschied: das Schwanken der Messungen zwischen 3 und 5 *mm* liegt innerhalb der Fehlergrenzen der Messungsmethode, die bei einer zarten Rötung keine exakten Zahlen liefern kann. Auch darauf, daß die Kontrollstelle tastbar wird, ist kein Gewicht zu legen; die Tastbarkeit der traumatischen Reaktion hängt hauptsächlich von der Intensität des Kratzeffektes ab, der ja nicht absolut gleich gemacht werden kann.

Die helle Röte der Reaktion nimmt bald ab, weicht einer mehr dunkeln Hyperämie und geht dann in einen bräunlichen Farbenton über.

Nach 42 Stunden sind alle drei Stellen gleiche, eben tastbare, kleinste bräunliche Kratzeffekte.

Bei der Drehungsmethode werden die nicht infizierten Stellen gewöhnlich überhaupt nicht tastbar. Nach 24 Stunden sieht man ein kleinstes, etwa 1 *mm* durchmessendes rotes Fleckchen mit einem krustigen Zentrum, später nur mehr das letztere.

Bei Schnittmethode ist die traumatische Reaktion verhältnismäßig sehr bedeutend, so daß kleine Impfreaktionen davon verdeckt werden können.

Die Papel.

Josef A.	4. Tag (3 × 24 Stunden)	5. Tag	6. Tag
1. Impfstelle .	geröteter, tastbarer Kratzer 2 : 2	flache, hochrote Papel 5 : 4	Papel hochrot, mit unebenem Plateau, beginnender Abgrenzung gegen den Saum 6 : 5
2. Impfstelle	blasser Kratzer	flache, rote Papel 3 : 3	4 : 5
Kontrolle .	Kratzer, leicht gerötet, kaum tastbar	reaktionsloser Kratzer	verschwunden

Die Benennung der Zeit ist hier und im folgenden in der Weise geschehen, daß die ersten 24 Stunden als „1. Tag“ gerechnet sind, die Inspektion nach 24 Stunden wird unter „2. Tag“ aufgeschrieben. „4. Tag“ bedeutet somit den Befund nach 3×24 Stunden.

Die Periode der Latenz, in welcher wir nur die traumatische Reaktion beobachten können, ist nunmehr vorüber. Die Wirkungen der Aussaat des vakzinalen Erregers beginnen sich zu zeigen.

Während die Kontrollstelle der Involution verfällt und vom 5. Tage an vollkommen reaktionslos ist, sehen wir an den Impfstellen Veränderungen vorgehen: die erste Impfstelle ist hierbei der zweiten etwas voraus. Die erste Spur des neuen Lebens finden wir am 4. Tage an der ersten Impfstelle: eine Rötung des Kratzeffektes. Bis zum nächsten Tage hat sich die spezifische Papelbildung deutlich vollzogen. Wir sehen ein hochrotes, flaches Knötchen, das bei Druck abblassend einen gelblichen Schimmer zeigt.

Am nächsten Tage ist das Wachstum deutlich vorgeschritten und die Form des Knötchens zeigt eine Veränderung: es ist nicht mehr eine flach halbkugelige Kuppe, sondern die Spitze hat sich abgeplattet, das Plateau fällt mit kegelstumpfartiger Randfläche in die Ebene der normalen Haut ab.

Das Stadium der Papel ist bei der Erstvakzination ein ganz vorübergehendes, wir werden ihm aber in viel deutlicher Weise bei der Revakzination begegnen.

Differenzierung von Papille und Aula.

Josef K.

7. Tag. 1. Impfstelle: Rötlichgraue Papille 4 : 3 mit hochrotem Saume; Gesamtausdehnung der Hyperämie 7 : 6 *mm.* Die 2. Impfstelle ist weiterhin in ihrer Entwicklung der 1. vollkommen ähnlich, weshalb sie nicht eigens angeführt wird.

8. Tag. Papille 5 : 5, Gesamtausdehnung (aularer Durchmesser) 9 : 7.

9. Tag. Papille grau 6 : 6, mit bräunlichgelber Delle, zackige Aula 2—4 *mm* breit, Durchmesser 12 : 9.

Der Vorgang, welcher sich schon am 6. Tage anzudeuten begann, hat in diesen Tagen sich vollkommen ausgebildet: die Differenzierung der zentralen Partie von dem peripheren Saume, der Aula.

Es macht den Eindruck, als wenn sich die Exsudation, die früher auf das ganze hyperämische Gebiet ausgebreitet war, in der Mitte zusammenzöge auf Kosten der Exsudation in den Randpartien. Anfangs sind diese noch schräge abfallend, dann werden sie ganz flach und aus ihnen wächst das zentrale Plateau pilzförmig heraus, ähnlich wie die Mamillarpapille aus dem Warzenhofe.

Ich habe deshalb auch die Benennung von diesem anatomischen Bezirk auf die entzündlichen Vorgänge der vakzinalen Lokalerscheinung übertragen. Die früher üblichen Bezeichnungen Impfpapel, -bläschen, -pustel setzen eine bestimmte pathologische Zusammensetzung des vakzinalen Herdes voraus, von der ich vorderhand absehen möchte. Es erscheint mir darum der allgemeine Ausdruck „Papille" praktischer.

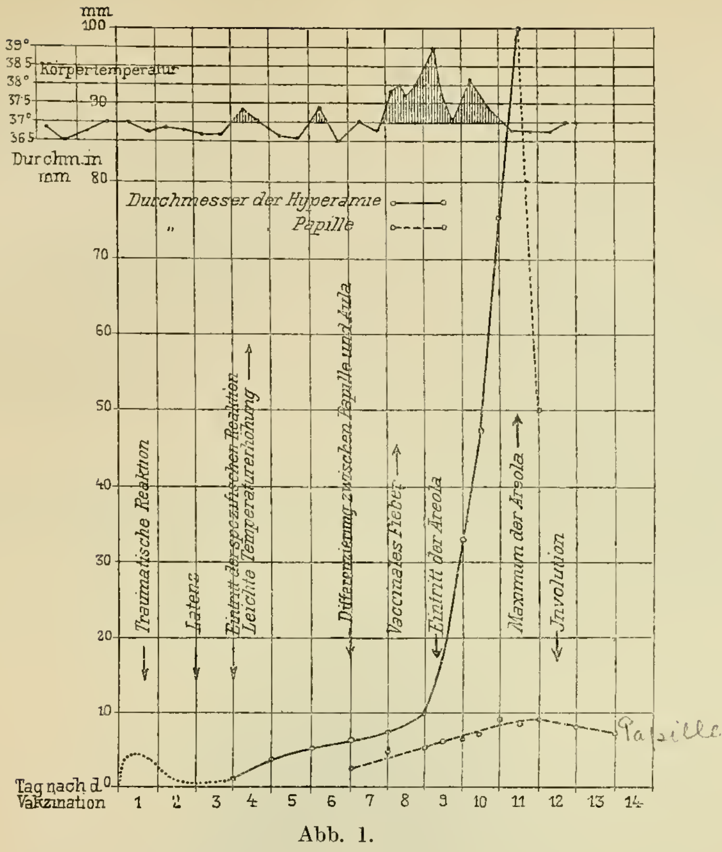


Abb. 1.

Josef A. 16./1. 1906.

Typischer Verlauf der Erstvakzination.

Die Hyperämie läßt sich nicht so genau messen wie die Exsudation der Papille, besonders deshalb, weil ihr Rand meistens zackig ist und weil sie durch Kratzen des Impflings manchmal artifiziell vermehrt ist. Bei einiger Übung jedoch kann man sie recht gut verfolgen und die täglichen Messungen ergeben, zu Kurven zusammengestellt, sehr gesetzmäßige Resultate.

Beim Ausziehen der Kurven halte ich mich dann an jene Tage, welche die kleinsten Areaabmessungen gegeben haben und rechne diejenigen, welche nach oben zu aus der Reihe springen, nicht ein, indem ich annehme, daß diese vorübergehenden Vergrößerungen durch artifizielle Hyperämie erzeugt waren.

Auf der Kurventafel ist als Ordinate der absolute Durchmesser in Millimetern aufgetragen, als Abszisse die Zeit. Die ausgezogene Linie bezieht

sich auf den Durchschnitt aus den Ergebnissen beider Impfstellen. Die Kontrollstelle ist nicht verzeichnet, weil sie ja nur in den ersten Tagen als kleine Erhebung erscheinen würde.

Wir sehen am 1. Tage eine leichte Erhebung auf 5 *mm*: die traumatische Reaktion, dann setzt die Kurve erst wieder ein, wenn die spezifische Reaktion beginnt: Am 7. Tage, wo die Differenzierung zwischen Papille und Aula ausgesprochen ist, erscheint unten eine zweite, kleinere Kurve, welche den Durchmesser der Papille andeutet.

In den Tagen, die wir bisher genau verfolgt haben, gehen Papillar- und Aularkurve parallel, so als wenn die Papille den Saum vor sich herschieben würde. Am Abende des 9. Tages setzt aber eine neue Entwicklung ein: die Aularkurve beginnt rasch anzusteigen und erreicht in den nächsten Tagen die bedeutende Höhe von 100 *mm*, während die Papillarkurve am Boden bleibt, aber auch gleichzeitig mit der anderen ein bescheidenes Maximum erreicht.

Diese mächtige, von einer Infiltration des Untergrundes begleitete Hyperämie, die Entwicklung der Areola oder Area ist die markanteste Erscheinung des Impfprozesses.

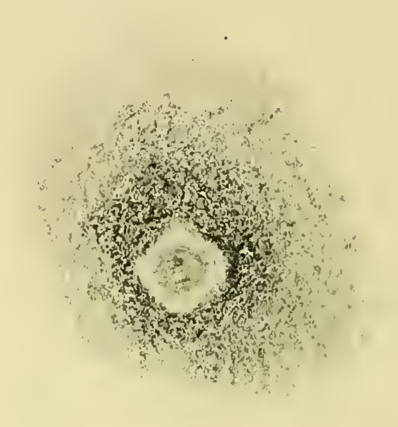


Abb. 2.

E. Rudolf, p. 52 VII. 10. Tag.

Area in der Mitte ihrer Entwicklung. Innere Zone hochrot, äußere blaßrot.

Josef A.

9. Tag abends. Die 7 · 7 *mm* große Papille ist von einer fleckigen, intensiv roten Zone umgeben. Seit heute morgens ist der Durchmesser der Rötung von 12 : 9 auf 28 : 16 *mm* angewachsen.

10. Tag morgens. Die Area 35 *mm* breit, von erysipelatöser Farbe mit intensiver Randrötung.

Abends: Breite 52 *mm*; die Area konfluiert mit der der 2. Impfstelle, ihre Länge läßt sich darum nicht genau bestimmen.

11. Tag. Dunkelrot, erysipelatös, 65 *mm* breit,

Abends: Maximum der Ausbildung: die beiden Areae zusammen haben eine Breite von 100 und eine Höhe von 67 *mm*.

12. Tag. Die Area hat an Ausdehnung abgenommen, ist dunkelrotviolett.

13. Tag. Violette Reste der Area.

Die Area entwickelt sich aus der Aula gewöhnlich nach Art eines Erysipels mit peripherem Wachstum; manchmal aber auch in der Weise, daß die Umgebung der Aula zuerst zart fleckig gerötet erscheint und dann flächenhaft die intensive Hyperämie auf einmal annimmt.

Einmal sah ich die Entstehung der Area auf eine dritte Art, durch Konfluenz verstreuter hochroter Flecke, die in der Umgebung der Aula aufgeschossen waren.

Göttlicher Ludwig, $1^3/_4$ Jahre. Erstimpfung 15./10. 1906. Der Saum um die Papillen, der am 9. Tage noch zirka 2 *mm* breit war, ist am 10. auf 8 *mm* angewachsen; am 11. Tage finden sich nun um diese Areola in einer Ausdehnung von zirka 35 *mm* Durchmesser eine große Anzahl 1—4 *mm* großer hochroter Flecke, die teilweise untereinander und mit der Areola konfluieren. Während der Untersuchung geht am linken Arme der fleckige Charakter in einem mehr erysipelatösen über, indem sich auch die zwischen den Flecken liegende Haut rötet und jene nur mehr als dunkelrote Stellen auf blaßrotem Grunde sichtbar bleiben. Die fleckige Anordnung und Entstehung aus konfluierenden Kreisen bleibt aber noch durch zwei Tage zu sehen.

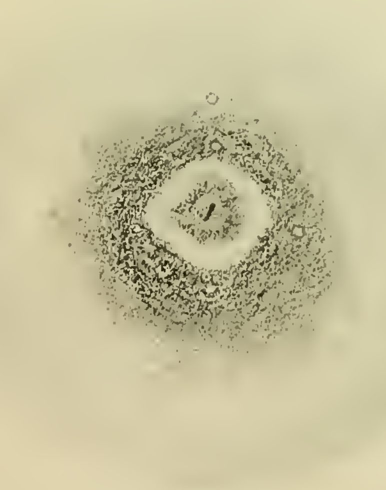


Abb. 3.

E. Rudolf, 11. Tag. Area auf der Höhe der Entwickelung. Die mittlere Zone beginnt abzublassen.

In der inneren Zone sind einige kleine Nebenpusteln aufgetreten.

Diese Entstehungsart, die an die Proruption eines Exanthems, z. B. der Masern, erinnert, hat eine Bedeutung für die theoretische Auffassung der vakzinalen Symptome.

Auf der Höhe ihrer Ausbildung kann die Area sehr verschiedene Intensität der Hyperämie aufweisen: von der zarten Rosafärbung einer Schamröte bis zu den dunkelroten Tönen eines starken Erysipels. Die Ränder können dementsprechend ganz verwischt oder scharfgezeichnet sein, eine so scharfe Abgrenzung durch kutanes Infiltrat wie beim Erysipel ist aber nicht vorhanden.

Innerhalb der Area selbst ist die nächste Umgebung der Papille meistens intensiver und dunkler gerötet; diese innere Zone zeigt eine granulierte Oberfläche, geht fließend in dic hellere Peripherie über, die das Gefüge normaler Haut trägt. Anfangs hat die ganze Peripherie dieselbe Farbe, dann aber markiert sich durch Abblassen des mittleren Ringes eine Randzone, die sich noch ein wenig nach außen zu verschieben pflegt und dann verschwindet. Es bleibt hierauf nur die Aula übrig, als dunkelroter oder violetter, mehr oder weniger bräunlicher Ring, dessen Pigment durch mehrere Wochen sichtbar bleibt.

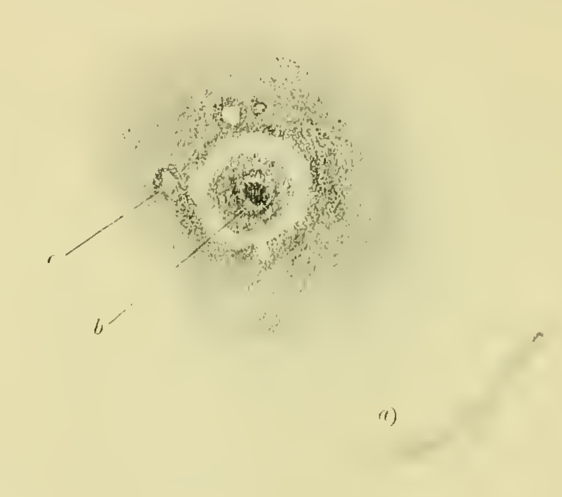


Abb. 4.

E. Rudolf. 12. Tag.

Area abgeblaßt. Nur mehr die innere Zone und ein kleiner Rest der äußeren Zone (*a*) erhalten.

b) Zentrum der Papille in Vertrocknung begriffen.

c) Nebenpustel.

Die Form der Area ist kreisförmig oder elliptisch, manchmal mit zackigen Ausläufern. Gewöhnlich dehnt sie sich in der Längsrichtung des Armes weniger aus als nach der Quere. Ausläufer zielen häufig nach den axillaren Lymphdrüsen, eine Andeutung dafür, daß das Lymphgefäßsystem bei der Lokalreaktion eine wichtige Rolle spielt.

Papille. (Impfbläschen, Impfpustel.)

Wenden wir uns nunmehr wieder zur Impfpapille. An der Kurve unseres Paradigmas J o s e f A. sehen wir, daß die Papillarlinie gleichmäßig

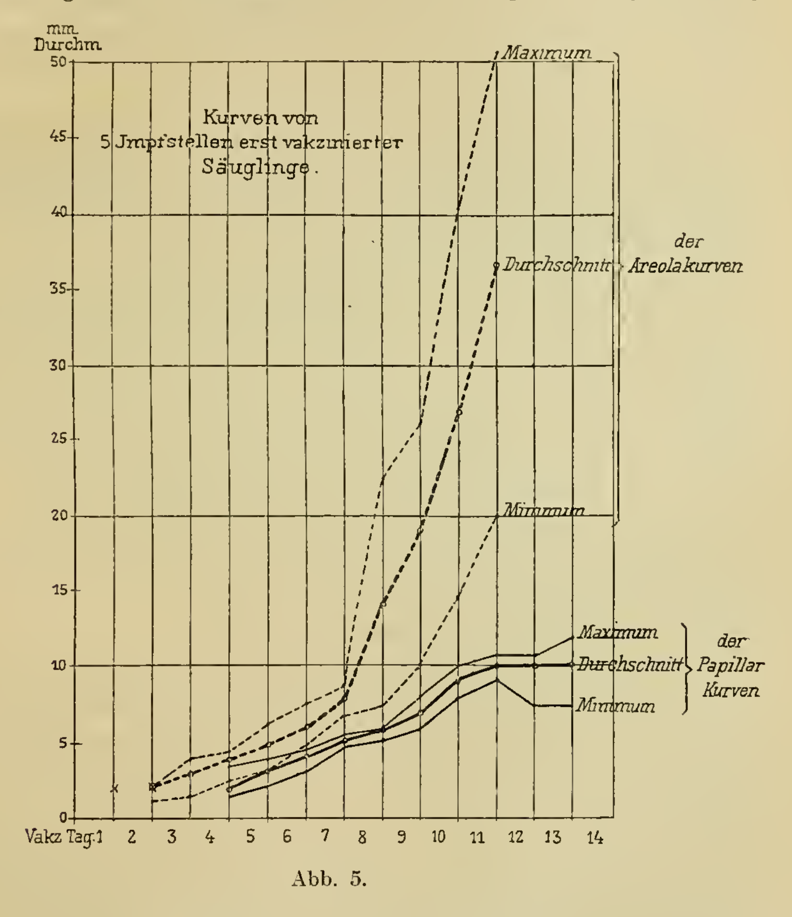


Abb. 5.

ansteigt, im Laufe des 11. Tages Halt macht und von da an wieder zurückgeht.

Der höchste Punkt fällt ungefähr mit dem Gipfel der Areolarkurve zusammen: die Papille wächst bis zum Momente des vakzinalen Höhenpunktes, und verfällt dann der Involution.

Das Wachstum bis zu diesem Punkte ist ein so gleichmäßiges, daß es sich bei täglicher Messung fast als geometrische Gerade ergibt.

Eine Durchschnittskurve aus den Ergebnissen an 5 Impfstellen erstgeimpfter Säuglinge zeigt die Verhältnisse noch schöner:

Auf Abb. 5 ist in vergrößertem Maßstabe die Durchschnittsbreite der Areola und der Papille von 5 Impfstellen aufgetragen. Bis zum 8. Tage gehen beide Kurven parallel, dann beginnt ein rascher Anstieg der Aula zur Area, während sich bei der Papille ein rascherer Anstieg nur eben andeutet; am 12. Tage, wo die Area ihr Maximum von 36 *mm* erreicht, hat auch die Papille ihren Höhepunkt von 10 *mm*, auf dem sie anscheinend stehen bleibt: ihre Involution geschieht dann allmählich durch Schrumpfung der pathologischen Bestandteile.

In dieser Zeit vollziehen sich in der Papille bedeutende histologische Veränderungen, die klinisch als der Übergang von der rötlichgrauen in eine gelbgraue und gelbe Färbung, sowie aus dem festen papelartigen Zustande zu einer eitrigen Einschmelzung gekennzeichnet sind.

Die Umwandlung der Papel in das mit klarer Lymphe gefüllte Jennersche Bläschen und in die richtige Pockenpustel geschieht jedoch so unmerklich, der individuelle Farbenton ist so verschieden, daß mir eine objektive Gradmessung zum Zwecke übersichtlicher Darstellung nicht möglich erschien. Jedenfalls ist das bei weitem am besten verwendbare Merkmal für fortlaufende Untersuchungen die Messung des Papillardurchmessers, für einmalige Revision der Zustand der Aula und Area.

Eine deutliche Gelbfärbung findet man gewöhnlich erst auf der Höhe des vakzinalen Prozesses. Die Beobachtung der Farbe der Pustel wird dadurch gestört, daß das Zentrum eintrocknet. Diese Eintrocknung ist als Zeichen der Reife beinahe besser zu verwenden als die Farbe.

Im Zentrum der Papille ist während der ganzen Zeit eine Kruste zu sehen, welche von der Exkoriation bei der Impfung herrührt. Daselbst haftet auch die Oberhaut fester an die Kutis und wird durch die Exsudation nicht aufgehoben: dadurch bildet sich der Pockennabel, bei dem dann auch die Eintrocknung ihren Anfang nimmt, bevor noch das Maximum der Entwicklung erreicht ist. Sie schreitet schnell vorwärts, sobald dieses überschritten ist; und einige Tage später — also etwa 14 Tage nach der Vakzination — finden wir bloß mehr eine dicke braune Kruste in einem Ringwall, der von den pigmentierten Resten der Areola umgeben ist. Bei größeren Kindern findet diese Weiterentwicklung selten ungestört statt: sie kratzen die Impfwunde auf, die Kruste reißt ab, es entsteht ein kreisförmiges Geschwür, das sich aber bald wieder mit einer Kruste überzieht. Diese Sekundärkrusten sind dünner als die ursprünglichen.

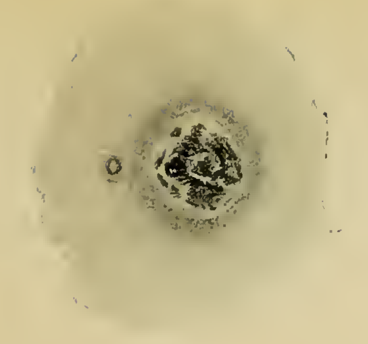


Abb. 6.

E. Rudolf, 18. Tag. Die Papille verkrustet, von einem dunkeln Hofe umgeben.

Wo die Impfung aber nicht durch Kratzen irritiert noch auch durch Salben oder Umschläge mazeriert wird, trocknet sie tadellos spontan ein. Die Kruste fällt nach etwa 3 Wochen ab und hinterläßt die bekannte Impfnarbe, die anfangs deutlich vertieft ist, später nur durch die strahlige Struktur und den Pigmentmangel auffällt.

In seltenen Fällen ist die Eintrocknung mangelhaft, dann läßt sich auch der Farbwechsel besser beobachten:

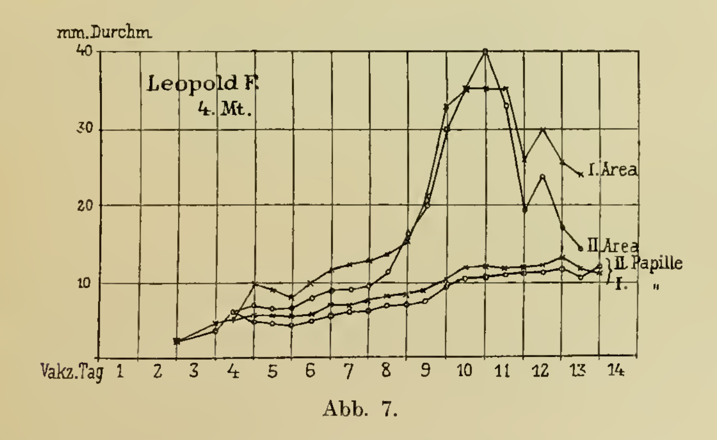


Abb. 7.

Leopold F., 4 Monate. Lues hereditaria.

Erstimpfung an 2 Stellen am 20. /3. 1906. Die Kurve ist nicht wie die meisten anderen durch Nichtberücksichtigung fehlerhafter Messungen ausgeglichen, sondern die täglich 2mal vorgenommenen Messungen sind direkt miteinander verbunden. Aus den Ergebnissen der beiden Impfungen ist auch kein Durchschnitt gezogen, sondern es sind oben die beiden Areakurven, unten die beiden Papillarkurven nebeneinander aufgetragen. Man sieht, daß die Fehler verhältnismäßig unbedeutend sind, besonders bei der Papille. Die floride hereditäre Syphilis hatte auf die Dauer des Prozesses und das Wachstum von Papille und Areola anscheinend

keinen Einfluß, wohl aber auf die Färbung der entzündlichen Produkte. In den ersten Tagen war die Impfstelle nicht eine graurote, straffe Papel, sondern sah wie ein kleiner Furunkel aus, mit schmutzig rötlicher Färbung. Dann setzten sich die Ränder des Plateaus schärfer ab, die Farbe war aber blaßrot. Am 9. Tage waren die Papillen 9 : 8, 8 : 6, fast kreisrund und kaum gedellt, von graugelbem Kolorit, am nächsten Tage weißgelb, wie ein Abszeß. Am 13. Tage — 2 Tage nach dem Abblassen der Area, vollzog sich innerhalb weniger Stunden ein auffallender Farbenwechsel von intensivem Gelb zu schmutzigem Braun. Vielleicht ist ein solcher auch bei gesunden Kindern angedeutet, er entzieht sich aber durch die Vertrocknung der Beobachtung. Hier war die Eintrocknung sehr verspätet und umfaßte am 14. Tage erst ungefähr die Hälfte der Pusteln.

Das Fieber.

Unser Paradigma Josef A. (S. Abb. 1, p. 13) zeigt auch ein typisches Verhalten der Körpertemperatur: 1. Leichte Erhöhung während der Entwicklung der Papel. 2. Fieber während des Aufschnellens der Areola. 3. Kritischer Abfall des Fiebers mit dem Maximum der vakzinalen Erscheinungen.

Mehr als diese drei Punkte läßt sich nicht als gemeinsame Eigentümlichkeit des vakzinalen Fiebers feststellen; in bezug auf Form und Höhe ist die Temperaturkurve großen Schwankungen unterworfen, sie ist daher kein geeigneter Maßstab für den Ablauf der Vakzination.

Die Abbildung 8 illustriert den ungemein wechselnden Fieberverlauf; sie ist den Protokollen p. 52 über die Erstimpflinge I—VIII und X entnommen, Kinder zwischen $1^1/_2$ und 7 Jahren. Die runde Scheibe bezeichnet die größte Ausdehnung der Area.

Einen vollkommen fieberlosen Verlauf habe ich bei älteren Erstvakzinierten nicht gesehen. Bei genauer Messung ergeben sich immer Steigerungen über die Norm, wenn sie auch nur einige Zehntel Grad betragen mögen.

Hildegard K., ein 6jähriges skrofulöses Kind, bot die geringste Temperaturentwicklung unter meinen älteren Erstimpflingen. Hier mag es fast gekünstelt erscheinen, eine Erhebung auf 37·3 am 12. Tage als vakzinales Fieber aufzufassen, zumal auch vor der vakzinalen Zeit die Kurve mehrmals 37·0 überschritt.

Dieser fieberlose Verlauf soll regelmäßig bei Neugeborenen vorkommen (Max Wolff). Ich habe darüber zu wenig eigene Erfahrung; mir schien wohl, daß die Kinder im 1. Lebensjahre etwas weniger fieberten als die älteren, aber auch darüber bieten meine Zahlen ein zu geringes statistisches Material: von 7 Erstvakzinierten zwischen 4 und 10 Monaten boten nur 2 Temperaturen über 38·0, während von 10 älteren Kindern 8 diese Schwelle überschritten. Eine Frühgeburt, an ihrem 16. Lebenstage geimpft, bot trotz starker und schneller Ausbildung der Papille keine Spur von Temperaturerhöhung.

Blanca E., Impfung am 25./2. 1907 an 3 Stellen des Oberarmes mit frischer humanisierter Lymphe. Schon nach 48 Stunden deutliche Papelbildung, am 4. Tage

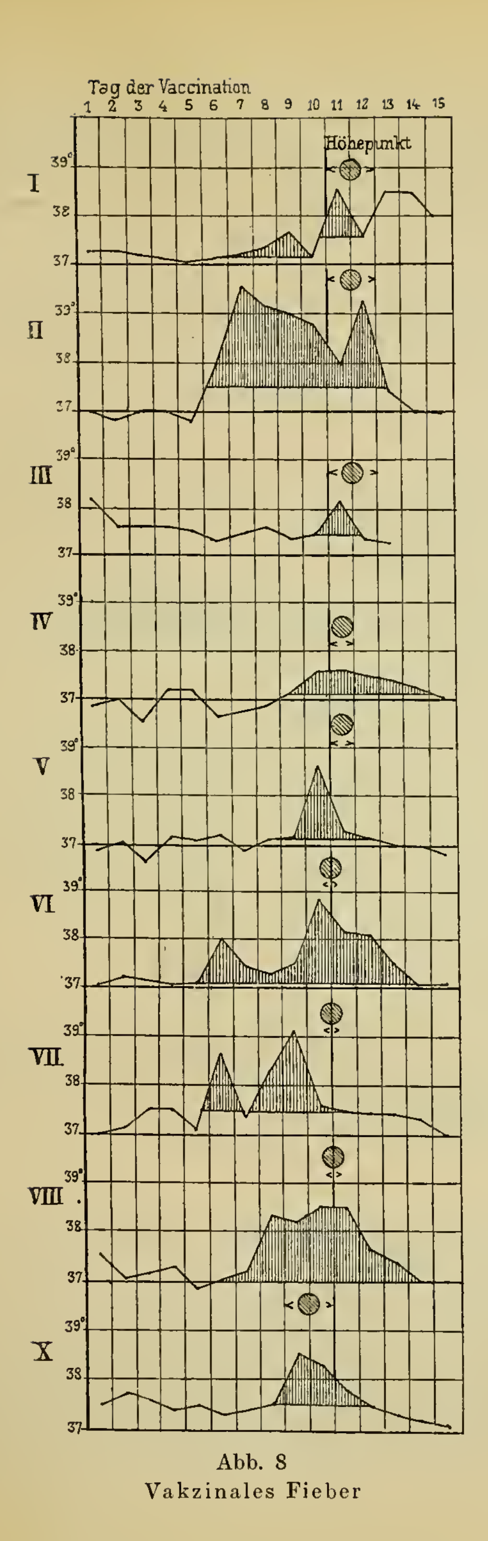


Abb. 8
Vakzinales Fieber

Differenzierung, am 6. Tage Beginn der Areolaentwicklung. Maximum der Papillargröße am 11. Tage 10·5, 10, 7 *mm* Durchmesser. Dann Involution. Die rasche Entwicklung erinnert an die später zu besprechenden beschleunigten Reaktionen Revakzinierter und deutet auf einen Einfluß mütterlicher Immunitätsreste hin. Dr. Sperk wird diese Frage an Neugeborenen näher studieren.

Immerhin können auch die kleinen Kinder intensiven Fieberverlauf bieten:

Johann W., 4 Monate, schwächlich. Abnahme des Körpergewichtes während des Fiebers. Unkorrigierte Kurve wie in Abb. 7.

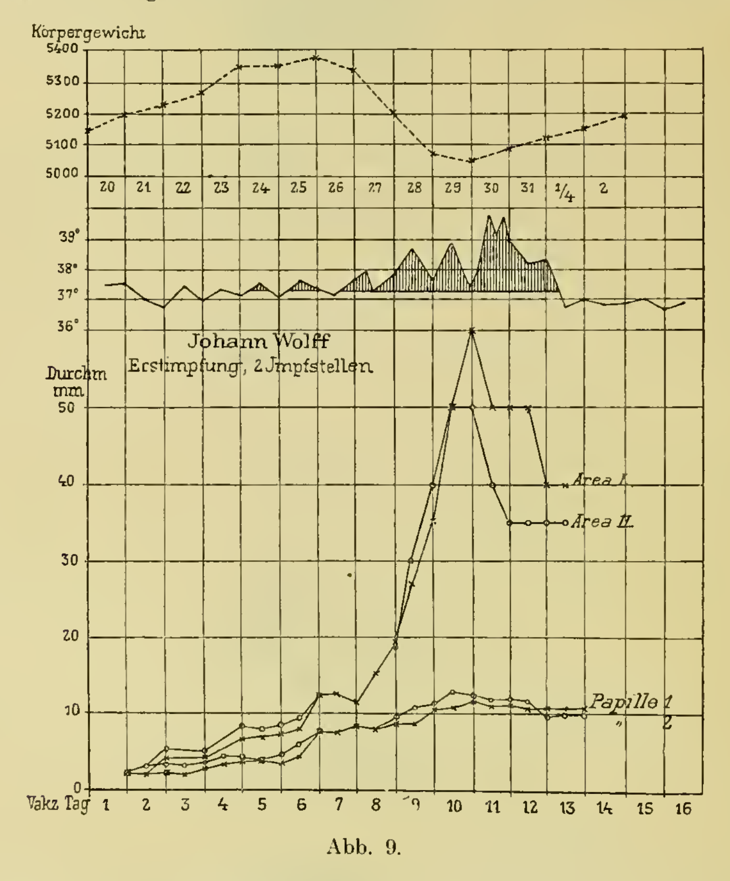


Abb. 9.

Die Temperatur steigt mit der Area an und erreicht nach derselben ihr Maximum, fällt erst am 13. Tage unter 37·0.

Ähnlich verhält sich VI und VIII auf Abb. 8, welche uns ferner zeigt, daß das prodromale Fieber noch viel unregelmäßiger ist als das areale: bei II hohes Fieber vom 6. Tage an, bei VI und VII einzelne Zacken, bei III, IV, V, X keine Andeutung einer prämonitorischen Temperatursteigerung.

Die Frage des vakzinalen Fiebers ist durch v. Jaksch, Peiper und insbesondere Sobotka erschöpfend bearbeitet worden. Letzterer teilt den Temperatur-

gang in 4 Phasen: „Die 1. Phase umfaßt die ersten 2—3 Tage (fieberlos). Die 2. Phase reicht vom 3. und 4. Tage bis zum Ende des 7. Tages. Sie wird oft eingeleitet durch ein markiertes Fieber am 3. und 4. Tage und ist gekennzeichnet durch den remittierenden Gang der Temperatur. Die 3. Phase ist die Hauptphase. Sie umfaßt den 8.—10. Tag. Die Temperaturen zeigen entweder gar keine oder nur unerhebliche Schwankungen und halten sich immer auf febriler Höhe. Die 4. Phase reicht vom Abfalle des Fiebers am 10. Tage bis zur endgültigen Rückkehr zu den normalen Verhältnissen nach 2—3 Tagen.“ „Dieser Gang der Temperatur war in allen Fällen unabhängig: 1. Von der Zahl der zur Entwicklung gekommenen Pusteln. 2. Von der Intensität der Lokalaffektion. 3. Von der Wahl der Lymphe. 4. Von den vorgenommenen Nachimpfungen. 5. Von der Eröffnung oder vom Aufkratzen der Pusteln. 6. Von dem Alter der Impflinge.“ Zu dem letzteren Punkt ist zu bemerken, daß Sobotkas Kinder meist zwischen 1 und 5 Jahren alt waren; das jüngste 4 Monate.

Die Kurven der Lokalreaktion eignen sich am besten zur Darstellung des Impfverlaufes.

Wenn wir mit der Temperaturkurve die Formen der Areakurve vergleichen, so sehen wir, daß sich diese zum Zwecke der Darstellung des Impfprozesses viel besser verwerten läßt, weil sie ein viel einheitlicheres Bild gibt.

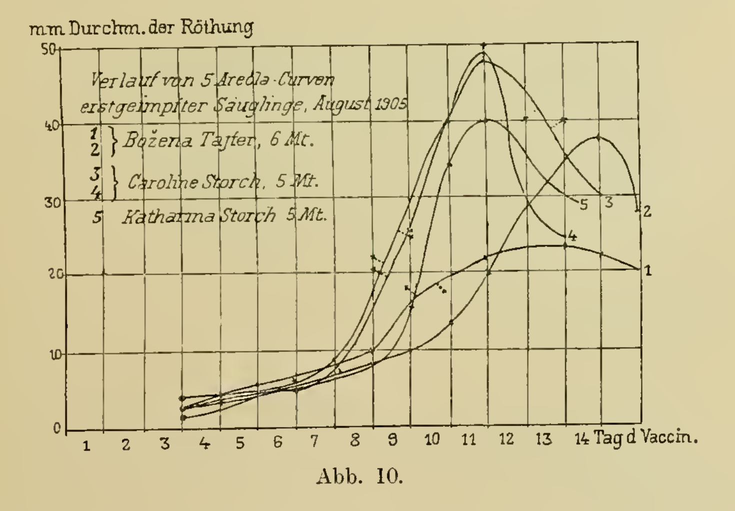


Abb. 10.

Wie ein Bündel Stricke gehen die Linien zunächst paralell und zerfasern sich erst beim Beginne der Areaentwicklung.

Hier ist offenbar keine Einheitlichkeit mehr in der Ausdehnung der reaktiven Röte: auf die Höhe der Kurve kann es also nicht ankommen, sondern hauptsächlich auf die Form: langsamer Anstieg, dann ein mehr oder weniger steiler Berg. Der Gipfel des Berges ist ein charakteristischer Punkt für den Ablauf der vakzinalen Reaktion, während die höchste Zacke des Fiebers in die verschiedensten Phasen des Impfprozesses fallen kann.

Noch viel einheitlicher verlaufen die Papillarkurven, sie haben nur den Nachteil, daß sich hier der Gipfel nicht so scharf markiert, weil die darauf folgende Schrumpfung nur langsam eintritt.

Aber während der Entwicklung zeigen die Papillen der verschiedensten Individuen eine so auffällige Übereinstimmung, daß sie nur um einige Millimeter variieren. (Abb. 5 und 23, p. 79.)

Abweichungen vom normalen Kurvenbilde.

1. Verspäteter Eintritt der Kurven.

Allerdings gilt diese Übereinstimmung nur von jenen Keimen, die gleichzeitig Wurzel fassen. Es kommt nicht selten vor, daß eine Papille erst später zur Entwicklung gelangt; sie wächst dann nicht rasch nach wie die Area, sondern ihrem Entwicklungsgesetz entsprechend, indem sie ungefähr 1 *mm* im Tage an Breite zunimmt.

Katharina St., 5 Monate alt, etwas schwächlich. Erstimpfung am 8./8. 1905 an 2 Impfstellen.

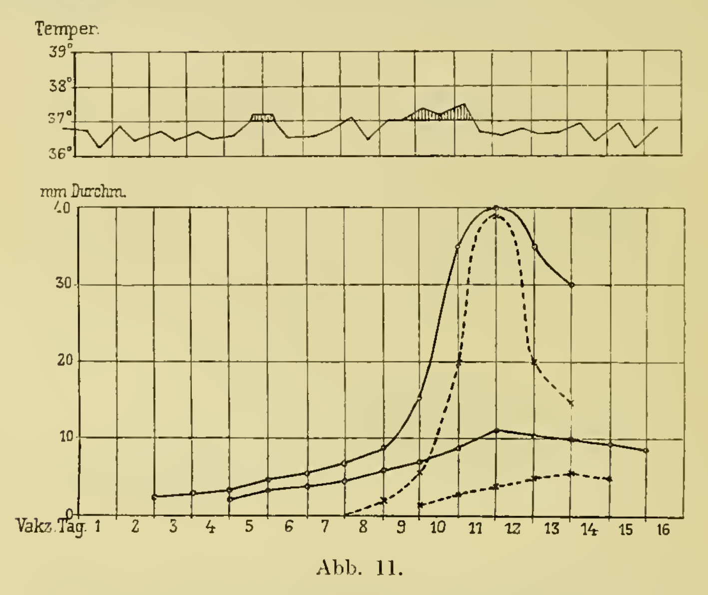


Abb. 11.

Aufenthalt untertags im Freien. Körpergewicht: Zunahme. Verdauung ungestört. Appetit während der Temperaturerhöhung etwas vermindert.

Nach Ablauf der traumatischen Reaktion scheint nur die eine Impfstelle infiziert zu sein: sie ist am 4. Tage als graues Plateau sichtbar, differenziert sich deutlich und ist am 8. Tage eine schöne, gesäumte Papille, während die andere Impfstelle verschwunden ist wie die Kontrolle.

Erst am 9. Tage entsteht dort ein rotes Knötchen von 2 *mm* Durchmesser, das schon am nächsten Tage weißgrau, deutlich gedellt und von einer Aula umgeben ist.

Diese wächst nun rasch an und holt die Area der ersten Impfstelle am 12. Tage vollständig ein. Die Papille kann dies nicht: sie hinkt nur mühsam nach und wird in ihrer Entwicklung abgeschnitten, lange bevor sie die Größe der ersten Impfpustel erreicht hat.

Wir werden später dasselbe Verhalten bei Nachimpfungen sehen: die Keime der spät zur Entwicklung kommenden Impfstellen entwickeln sich ebenso, als wenn sie erst um einige Tage später in die Haut eingebracht worden wären. (Siehe das Kapitel „Schlafende Keime", p. 119.)

Wenn wir aus den Papillarkurven (Abb. 5) gesehen haben, daß das Wachstum der Papille vom 5. bis zum 12. Tage von 3 auf 10 *mm* fortschreitet und daher per Tag zirka 1 *mm* beträgt, so geht diese Uniformität doch nicht so weit, daß man aus der einfachen Größe der Papille den Vakzinationstag sicher bestimmen könnte.

Der Durchmesser der 5 Erstvakzinen variierte am 8. Tage nur zwischen 5 und 5·5 *mm* und man würde danach schließen, daß auch die ambulatorisch Vakzinierten am Revisionstage durchschnittlich diese Entwicklungsgröße zeigen würden. Von 21 daraufhin gemessenen Geimpften betrugen aber die Pusteldurchmesser an diesem Tage nur in einem Falle 5, einmal 6, sonst zwischen 8 und 15, einmal 16 *mm*.

Dies liegt einmal daran, daß ich bei den klinischen Impfungen ein möglichst kleines (etwa 2 : 2 *mm*) Impffeld schabte, während die ambulatorische Impfung durch Schnittmethode vorgenommen wurde, ferner wahrscheinlich am Kratzen, das bei den Säuglingen ausgeschlossen war. Endlich ist, wie ich später ausführen werde, die Intensität der Infektion von Einfluß auf den zeitlichen Ablauf des Prozesses.

2. Fehlen der Areakurve (Kachektische Reaktion).

Bemerkenswert ist das Verhalten der Vakzineentwicklung bei schwer anämischen Kindern. Während die Area kaum angedeutet ist oder ganz ausbleibt, wächst die Papille über das gewöhnliche Maß hinaus.

Emma Sch., 11monatliches, schwer anämisches Kind, aufgenommen wegen Rachitis und latenter Tetanie. Fieberfrei.

7./6. 1906. Zwei Impfstellen am l. Oberarm, Schabung.

2. Tag. 1·5 *mm* breite, blaßrote Fleckchen, mit Andeutung einer anämischen Randzone.

3. Tag. 1·5, blaßrot, tastbar.

4. Tag. Ebenso, 2 *mm*.

5. Tag. Blaßrote, ziemlich scharf abgesetzte Papeln ohne Hof, 2·5 : 3 *mm*, die in den nächsten Tagen langsam anwachsen.

9. Tag. Gedellte, scharf abfallende Papeln 5 : 5 *mm*, ohne Hof. Je eine Nachimpfung auf jedem Oberarme. Trotz dieses späten Nachimpfungstermines kommen die Impfstellen noch zur Differenzierung.

10. Tag. 4·5 : 5, 6 : 6 hellrote, von der anämischen Haut scharf abfallende Papillen. Keine Areola.

11. Tag. 5 : 6, 6 : 6·5 endlich eine leichte Rötung der Umgebung 10 : 12, 12 : 13 *mm*.

12. Tag. 7 : 7, 8 : 8 gelbrot, gallertig, mit hellroter Area 14 : 15.

13. Tag. 9 : 9, 9 : 10 die mittlere Zone der kleinen Area (20 : 15, 20 : 20) etwas abgeblaßt.

15. Tag. 8 : 9, 11 : 13 gelbe Pusteln, im Zentrum Beginn der Eintrocknung, von einer schmalen roten Zone umgeben. Die Area bis auf undeutliche Reste verschwunden.

17. Tag. Maximum der Pustelausdehnung. Der äußere Wall hat die Durchmesser 13 : 13, 13 : 15, der innere gelbe Kreis 10 : 9, 10 : 11; das Zentrum ist vertrocknet. Von nun an erfolgt Involution durch Eintrocknung.

20. Tag. Äußerer Wall 10 : 11, 11 : 14; gelbe Zone 8 : 6, 8 : 10.

30. Tag. Dünne, braune, nässende Krusten.

Die Papille ist in ihrer Form wenig beeinflußt; eigentümlich ist, daß sie sehr langsam anwächst, aber bis zum 17. Tage an Größe zunimmt. Anzeichen einer Area finden sich nur vom 11. bis zum 13. Tage; dementsprechend ist auch die Körpertemperatur kaum beeinflußt: sie erhebt sich nur einmal, am Morgen des 16. Tages auf 37·4, beträgt sonst nicht über 37·2.

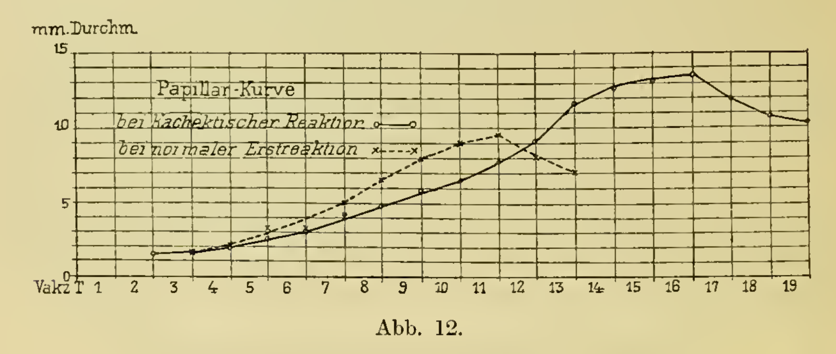


Abb. 12.

Die schwarze Linie zeigt das Wachstum der Papille bei Emma Sch. im Vergleiche zu dem eines gesunden Kindes gleichen Alters.

Ähnlich verhält sich die Vakzineentwicklung, wenn sie durch eine tödliche Krankheit unterbrochen wird:

Anna, 1 Jahr alt. Myxödem. 2 Impfstellen.

3. Tag. Papeln 4 : 5. Eintritt einer schweren Furunkulosis.

6. Tag. Tief gedellte Papille, von sehr geringer Reaktionsröte umgeben.

8. Tag. Papillen 7 : 7, 10 : 10 (also normale Größe); eingesunken (auch durch Umschläge mazeriert), kein Hof, kein Infiltrat.

9. Tag. Ganz flache, blaßrote, mazerierte Geschwüre in reaktionsloser Umgebung. Nachmittags Exitus.

Der vakzinale Höhepunkt in der Areakurve.

Versuchen wir es nunmehr, den markantesten Punkt in der Vakzinationsentwicklung herauszusuchen und daran die zeitlichen Verhältnisse beim Ablaufe dieses Prozesses zu studieren.

Wir haben bisher schon gesehen, daß sich zu diesem Zwecke am besten die Areakurve eignen wird, weil sie die schärfsten Ausschläge gibt; die Fieberkurve ist absolut nicht verwendbar, die Papillarkurve ist auch nicht so geeignet, weil ihr Höhepunkt nicht so deutlich hervortritt.

An der Areakurve können wir wieder mehrere Punkte unterscheiden, und es wird sich fragen, welcher von ihnen die konstanteste zeitliche

Stellung hat: inkonstante Punkte hängen mit dem pathologischen Prozesse sicher weniger zusammen als konstante.

Wir haben da zunächst den Anfangsteil der Kurve, wo wir den Eintritt der spezifischen Rötung, die erste tastbare Papel oder die Differenzierung zwischen Aula und Papille als fixen Punkt nehmen könnten.

Bei 16 genau darauf untersuchten Fällen fand sich der Beginn der Rötung zwischen dem 2. und 5. Tage, die Differenzierung schwankte zwischem dem 3. und 8. Tage; ebensowenig einheitlich ist der Eintritt der Papelbildung, welche ich fand

am	2.	Tage	1 mal,
„	3.	„	3 mal,
„	4.	„	9 mal,
„	5.	„	2 mal,
„	6.	„	1 mal.

Außerdem habe ich ja schon Fälle angeführt, wo einzelne Vakzinen erst viel später zur Entwicklung gelangen; ihre Area entwickelt sich dann rasch und erreicht mit der Area der früher aufgegangenen Vakzinen ihren Höhepunkt.

Dies weist uns schon darauf hin, daß wir in der Areabildung und in ihrem Höhepunkte bessere Kriterien des zeitlichen Ablaufes finden werden, als in den Ausgangspunkten der Kurve.

Der zweite Punkt, der schon manche Einheitlichkeit zeigt, wäre das Knie, wo die Aula plötzlich zur Area aufzusteigen beginnt. Bei den meisten Fällen liegt er zwischen dem 8. und 11. Tage und ist scharf ausgeprägt.

Weitaus am meisten Einheitlichkeit bietet der Kulminationspunkt der Kurve, der sich ja auch klinisch dadurch scharf markiert, daß hier die mittlere Zone der Area abzublassen beginnt und daß die Papille in ihrem Wachstum stille steht.

Der Kulminationspunkt bietet aber nur in den zeitlichen Verhältnissen Einheitlichkeit, nicht in bezug auf seine absolute Höhe.

Da sehen wir sehr bedeutende Differenzen: der Durchmesser kann zwischen 24 und 80 *mm* schwanken. Dagegen sehen wir den Eintrittstag nur zwischen 10. und 14. variieren.

Zeitliche Variation der einzelnen Punkte:

Eintritt	der	Rötung	2.—5.	Tag
„	„	Papel	2.—6.	„
„	„	Differenzierung	3.—8.	„
„	„	Area	7.—11.	„
„	„	Akme	10.—14.	„

Wenn man die kürzeste Zeit als 1 annimmt, betragen die Variationen des Eintrittes im Maximum

bei der	Rötung		1 : 4
,,	,,	Papel . .	1 : 5
,,	,,	Differenzierung . .	1 : 3·5
,,	,,	Area	1 : 1·6
,,	,,	Akme . . .	1 : 1·4.

Analysieren wir zunächst die absolute Größe der Area, um zu erkennen, von welchem Faktor sie abhängig sein mag.

Größe der Aera (Durchschnitt)	Name	Alter (1, 2, 4 Jahre)	Frühjahr	Sommer	Herbst	Winter	Maximum des Impffiebers (37°, 38°, 39°)
			Jahreszeit der Impfung				
75	Karl H. .					20./10.	
70	Albine L.					20./10.	
67	Josef .		11./1.				
61	Auguste L.			27./5.			?
60	Johann W.		20./3.				
56	Rosine J. . .			13./6.			
48	Karoline St. .				./8.		
45	Hildegard K.				21./7.		
42	Kranz K. .		16./1.				
40	Katharina St. .				./8.		
38	Leopold F. .		20./3.				unter 38°
31	Božena T.				./8.		

Die Impfungen sind nach der Abstufung des maximalen Durchmessers aufgetragen und dabei das Alter der Kinder, die Jahreszeit der Impfung und das Maximum des Impffiebers beigefügt.

Vor allem sehen wir, daß die Jahreszeit keinen Einfluß ausübt, denn Impfungen der verschiedenen Jahreszeiten folgen sich.

Der Einfluß des Alters ist nicht so von der Hand zu weisen. Obenan sind mehr größere, unten jüngere Kinder. Da die Einheitlichkeit durch die 6jährige Hildegard K. unterbrochen ist, die einen Durchmesser von nur 45 *mm* zeigte, so wird wohl den Zahlen nicht unbedingt zu trauen sein. Aber

mit einem Einfluß des Lebensalters stimmt meine Beobachtung bei einer Anzahl anderer Fälle überein, welche aus dem Grunde nicht tabellarisch aufgeführt werden konnten, weil keine genauen fortlaufenden Messungen vorgenommen worden waren.

Es waren dies größere Kinder von 2—7 Jahren, die Durchmesser ihrer Area betrugen 50—90 *mm*, würden also auch in der Tabelle unter den größeren Areae einzureihen sein.

Die größeren Kinder zeigen auch im allgemeinen ein stärkeres Impffieber, wie wir schon früher gesehen haben. Aber nicht ohne Ausnahmen: der 4 monatliche Johann W. bringt es auf 39·8, während anderseits die 6jährige Hildegard K. nur 37·3 aufweist. Das Verhältnis ihrer Areae zeigt, daß der Zusammenhang zwischen der Größe und der Area und der Höhe des Fiebers ein innigerer ist als zwischen dem Alter des Kindes und der fieberhaften Reaktion:

Der stark fiebernde Säugling Johann überragt auch alle anderen in bezug auf seine Areaentwicklung; die fast fieberlose Hildegard steht mit der kleinen Area mitten unter den Säuglingen.

Wir können also sagen: die Größe der Area hängt ungefähr mit der Stärke des Fiebers zusammen, also mit der Intensität der Allgemeinreaktion. Bei Säuglingen pflegt sowohl die Allgemeinreaktion als auch die Area gering ausgebildet zu sein.

In ähnlicher Weise wollen wir nunmehr die Reaktionszeit analysieren, die von dem Momente der Impfung bis zur Akme der Area verläuft.

Zunächst ist hier zu betonen, daß die Differenzen gegenüber der früher analysierten Reaktionshöhe bei der Reaktionszeit nur geringfügige sind: dort 31 : 75 *mm*, also 1 : 2·4, hier nur 1 : 1·4. Aber immerhin kann uns möglicherweise aus der Betrachtung aller einschlägigen Faktoren ein Aufschluß darüber werden, welcher von ihnen einen Einfluß auf die Reaktionszeit ausüben kann.

Bei der Betrachtung des Kurvenbündels in Abb. 10 fällt uns zunächst auf, daß die Höhe der Kurve nicht mit der Verlängerung der Reaktionszeit zunimmt. Hierin verhält sich die Areolarkurve entgegengesetzt zur Papillarkurve, die geradlinig anwächst und um so höhere Werte erreicht, je länger sie anwachsen kann.

Bei Betrachtung der Tafel (p. 30) wird dieser Eindruck bestätigt: die niederen Temperaturmaxima kommen sämtlich bei den langsameren Prozessen vor oder mit anderen Worten: bei geringer Allgemeinreaktion ist der Verlauf langsam. Umgekehrt aber ist der Schluß nicht zu ziehen, daß eine starke Allgemeinreaktion stets einen raschen Verlauf macht, denn wir finden unter den Langsamen auch einige stark Fiebernde.

Tag der Akme	N a m e	Konstitution	Alter	Temperatur Maximum	Größe der Area	Jahreszeit	Alter (0 1 2 4 8)	Temperatur (37 38 39)	Jahreszeit Fr. (II.)	S. (V.)	H. (VIII.)	W. (XI.)
10.	Auguste L. . .	mittelkräftig	4 Jahre	—	61	V. 1905				⊞		
	Franz Kö.	Scharlach u. Rheumat. mittelkräftig	16 Monate	38·5	—	IV. 1903				⊞		
11.	Karl H. .	kräftig	4 Jahre	39·1	75	X. 1904						⊞
	Johann W. . . .	schwächlich	4 Monate	39·8	60	IV. 1903			⊞			
	Leopold F. . .	schwächlich	4 Monate	38·1	38	III. 1906			⊞			
	Hans St.	kräftig	5 Jahre	38·6	—	XI. 1903						⊞
	Rudolf E. . .	kräftig	7 Jahre	39·1	—	XI. 1903						⊞
	Josefine R. .	kräftig	$2^1/_2$ Jahre	38·8	—	XI. 1903						⊞
	Josef A. .	kräftig	10 Monate	39·0	66	I. 1906			⊞			
	Josefine G. . . .	kräftig	3 Jahre	38·6	—	XI. 1903						⊞
	Therese T. . .	kräftig	6 Jahre	37·6	—	XI. 1903						⊞
12.	Albine L. . .	kräftig	2 Jahre	38·6	70	X. 1904						⊞
	Karoline St. . .	mittelkräftig	5 Monate	37·9	48	VIII. 1905					⊞	
	Katharina H. . .	mittelkräftig	5 Monate	37·4	40	VIII. 1905					⊞	
	Rudolf H. . . .	schwächlich	2 Jahre	38·2	—	IV. 1903				⊞		
	Anna R.	mittelkräftig	5 Jahre	39·5	—	XI. 1903						⊞
	Anton M. . . .	kräftig	2 Jahre	38·6	—	IV. 1903				⊞		
	Hildegard K.	mittelkräftig	6 Jahre	37·3	45	VII. 1905					⊞	
13.	Rosine J. .	kräftig	$1^1/_2$ Jahre	38·2	56	VI. 1905				⊞		
	Franz K. .	kräftig	7 Monate	37·6	42	I. 1906			⊞			
14.	Božena T. . .	mittelkräftig	6 Monate	37·5	31	VIII. 1905						

Das Alter des Kindes übt auf die Reaktionszeit einen geringeren Einfluß als auf die Reaktionshöhe. Kinder über und unter einem Jahre sind durcheinander gemischt. Nur jene kleinen Kinder, die wenig Fieber zeigen, bleiben etwas zurück.

Die Konstitution hat anscheinend keine Bedeutung, insoweit nicht eine hochgradige Kachexie vorliegt. Ebensowenig Beziehungen können wir zur Jahreszeit nachweisen. Langsame Reaktionen kommen ebensogut im August wie im Jänner vor, schnelle ebenso im Mai wie im Oktober.

Was mich selbst bei der Zusammenstellung meiner Impfresultate am meisten verwunderte, war der Umstand, daß die Akme erst so spät eintrat. Nach den bisherigen Angaben war sie gewöhnlich viel kürzer berechnet worden.

Die meisten Autoren geben für den Eintritt der Areola den 7. bis 8. Tag, für den Beginn der Involution, die ungefähr mit der Akme des Prozesses gleichbedeutend ist, den 9. bis 10. Tag an. (Immermann: Ende des 10. bis Anfang des 11. Tages.) L. Pfeiffer läßt das Fieber schon am 6. Tage beginnen und am 8. abfallen.

Dem gegenüber schienen aber meine Zahlen absolut beweisend zu sein: Impfungen bei Kindern verschiedenen Alters, zu verschiedenen Jahreszeiten vorgenommen, gaben das eindeutige Resultat, daß die Akme des vakzinalen Prozesses auf den 11. bis 14. Tag anzusetzen ist.

Allerdings waren zwei Faktoren hierbei nicht variiert worden, die auf die Reaktionszeit einen Einfluß haben können. Alle Kinder wurden mit derselben Lymphe geimpft und alle Kinder waren während der Beobachtungszeit in Bettruhe.

Über den ersten Faktor werde ich noch Untersuchungen ausführen. Die eingangs erwähnten Impfungen mit Dresdener Lymphe wurden nicht genau registriert, so daß ich sie nicht verwenden kann. Sie boten keine augenfällige Abweichung von den anderen Befunden.

Der zweite Faktor schien mir einen bemerkenswerten Einfluß zu haben, denn Beobachtungen bei 27 ambulatorisch geimpften Kindern sprachen dafür, daß bei Kindern, die außer Bett sind und die gewöhnliche Bewegung des gesunden Kindes mitmachen, die Reaktionszeit kürzer ausfällt.

Allerdings fehlte hier eine exakte Beobachtung des Ablaufes der Impfung; ich mußte mich damit begnügen, aus den klinischen Kennzeichen am Revisionstage — Größe und Farbe der Area und der Papille — den Schluß zu ziehen, in welchem Stadium des vakzinalen Prozesses sich die Reaktion befand.

Vakzineentwicklung bei Ambulanten am 8. Tage.

Nummer	Revisionstag	Name	Alter in Jahren	Größe und Farbe der Papille	Größe und Farbe der Areola	Höhe der Kurven (Durchschnitt) Papille	Areola
1	1./8. 1905	Heindl Hedwig	4	weiß 12—15: 15—25	blaßrot 70—90 innere Zone hochrot	17	80
2	1./8.	Jamm Wilh.	$2^1/_2$	graugelblich 12—20	fleckig hellrot 60—80	16	70
3	25./8.	Sauer A.	2	weißgelb 12:8, 10:10, 10:10, 10:10, 10:12, 9:13	hochrot 55:65, 40:65	10	55
4	25./8.	Schromm M.	1	gelb 8:11, 8:15, 8:15, 11:7, 10:9, 10:10	hochrot 25:50, 40:55	10	40
5	4./8.	Schwab Alex.	$2^1/_2$	graugelb 10—12	Saum 5—10, Durchmesser 30	11	30
6	11./8.	Kotči Friedr. .	?	weiß 10—11	hochrot 2—8 Durchmesser 20	10	25
7	8./8.	Trnka Karl .	1	grauweiß 8:11	hochrot 3—8 Durchmesser 25	9	25
8	11./8.	Bartl Hermine	6	gelbgrau 8:8	hellrot 2—8 Durchmesser 20	8	20
9	1./8.	Kanne Steph.	$6^1/_4$	grau 10—20	3—6	15 !	c 18
10	4./8.	Pock Therese .	6	weißgrau 8	1—8 Durchmesser 18	8	18
11	18./8.	Urban Rosa .	3	grauweiß 5, 6, 6,	strahlig zirka 15:15	6	15
12	18./8.	Weinb. Ferd. .	6	rotgrau 8, 6, 5	hochrot strahlig 15:15	6	15
13	18./8.	Weinb. Mizzi		rotgrau, 8 7, 8	hochrot strahlig 15:15	8	15
14	4./8.	Inn. Mizzi	$5^1/_2$	grau 10	1—5 Durchmesser 15	10	15
15	4./8.	Finger Leopold.	3	grauweiß 10	2	10	14
16	4./8.	Czermak Edith	4	weiß 10	2—6, Durchmesser 15	10	15
17	4./8.	Manhart Anna	4	weißgelb, unregelmäßig, zirka 10	1—2	10	c 13
18	1./8.	Vogler Marie .	$2^1/_2$	weiß 10—8	2—5 (10:15)	9	c 13
19	8./8.	Kadi Karoline	6	grau 7:10	2—5	8	c 12
20	4./8.	Sommer Karl .	6	grauweiß links 6—8, rechts 10		8	c 12
21	28./7.	Negri Franz	4	grau 8:8	2—15	8	c 12
22	14./7.	Slawik Mizzi	2	grau, saftig 6		6	c 10

Nach dem Ergebnisse der Kurven können wir jede Rötung, deren Durchmesser über 20 *mm* ist, als Area auffassen: so lange das Aulastadium dauert, erreichen die Durchmesser keine höhere Zahl. Danach zu urteilen, sind die ersten 8 Fälle in der Areaperiode.

Der erste Fall ist sicher auf der Akme (Area von 80 *mm* Durchmesser), die nächsten drei nahe daran: gelbe Farbe der Papillen, hochrote Area, 40—70 *mm* durchmessend.

Bei 7 Kindern wurde die Revision am 11. Tage vorgenommen:

Vakzineentwicklung bei Ambulanten am 11. Tage.

Nr.	Name	Alter in Jahren	Größe und Farbe der Papille	Größe und Farbe der Areola
1	Salzer Helene . .	4	gelb, Mitte trocken 14 : 11, 16 : 12, 18 : 18, 12 : 15, 10 : 13	bräunlich, Dm. 40
2	Kerber Marie .	6	weiß; rechts 15 : 12, 15 : 10, 15 : 12	innere Areazone hochrot, die äußere blässer, 100 : 100
			links 14 : 10, 8 : 12	hochrot, 40 : 50
3	Schl. Friedrich. . .	3	braune Krusten 12 : 10, 10 : 12, 10 : 15	braun, Dm. 40
4	Schl. Leopold . . .	2	braune Krusten 10 : 13, 10 : 10, 10 : 12	bräunlich, Dm. 40
5	Skumil Fr.	5	gelb 8 : 13, 8 : 8, 9 : 10	bräunlich, Dm. 40
6	Hajek Rud.	1/2	braungelb 12 : 10, 12 : 10, 10 : 13, 12 : 10	hochrot 38, äußere abgeblaßt 80
7	Hermann Fr. . . .		weiß 12 : 12	hochrot, infiltriert, Dm. 60; zarte Area 100 : 200 *mm*, deren Randzone deutlich rot ist.

Von diesen ist 1, 3, 4, 5 in der Rückbildung: die Area bräunlich, die Papille im Austrocknen begriffen. 6 mag vor zirka 24 Stunden seine Akme gehabt haben: die äußere Areola ist noch zu sehen, aber abgeblaßt gegenüber der inneren.

2 und 7 sind eben auf der Akme: bei 2 ist der rechte Arm überreif, der linke noch unter dem Maximum; 7 beginnt eben abzublassen: die Randzone der Area ist deutlicher rot als die mittlere Zone.

Vergleichen wir nun alle Resultate:

Von 22 am 8. Tage revidierten Ambulanten ist einer auf dem Höhepunkt angelangt, 3 nahezu so weit, 4 in der Areaentwicklung begriffen, die übrigen 14 noch im Aularstadium.

Von 7 am 11. Tage revidierten sind 4 deutlich in Rückbildung, 1 hat die Akme vor kurzer Zeit passiert, 2 sind auf der Akme.

Vergleichen wir die Resultate mit den Beobachtungen an liegenden Kindern: die ambulanten sind im großen ganzen am 8. Tage auf derselben Entwicklungsstufe, die die liegenden erst am 10. Tage erreichen; am 11. Tage verhalten sie sich ungefähr so wie die liegenden am 13. Tage; sie machen somit den Impfprozeß in einer ungefähr 2 Tage kürzeren Zeit durch.

Ich war anfangs der Meinung, diese Verschiedenheit aus der Sommerwärme erklären zu können; die Ambulanten waren alle im August geimpft, die Spitalspatienten vorwiegend im Winter. Seither haben aber auch mehrere Sommerimpfungen bei Liegenden lange Inkubationszeiten ergeben. (Taf. p. 30.)

Auch der Einfluß der Sonne und der freien Luft bei den Ambulanten kann nicht entscheidend sein; denn einige der liegenden Impflinge verbrachten den größten Teil des Tages auf einem sonnigen Balkon.

An verschiedener Lymphe kann es nicht liegen; denn es wurde derselbe Impfstoff für Ambulante und Liegende gebraucht.

Ich war daran, den Schluß zu ziehen, daß die körperliche Bewegung der ambulatorisch geimpften Kinder den Impfprozeß beschleunigte, Bettruhe ihn verzögere, als mir von Dr. Nourney in Mettmann (Rheinprovinz) seine Inauguraldissertation aus dem Jahre 1881 übersandt wurde, deren wichtige Ergebnisse bisher in der Impfliteratur völlig vernachlässigt worden sind.

Es variierte Zahl und Größe der Insertionen sowie die Konzentration des Impfmateriales und fand dabei, daß durch starke Verdünnung der Lymphe, durch Anbringung von wenigen und kleinen Insertionen, kurz durch die Verminderung des eingebrachten Impfstoffes eine Verspätung des Impferfolges erreicht wird.

Damit war der Schlüssel zur Lösung der Verschiedenheit zwischen ambulatorischer und Spitalsimpfung gegeben; dort wurden die vorgeschriebenen 6 Insertionen in Schnittmethode ausgeführt, welche viel größere Infektionsstellen gibt; hier wandte ich nur 1—2 Insertionen und Schabung oder Stichelung an.

Ein Vergleich der entsprechenden Versuche ergab, daß sich prinzipiell dieselben zeitlichen Verhältnisse vorfinden; daß Nourney mit menschlicher, ich mit Kälberlymphe arbeitete, hatte augenscheinlich keine bemerkbare Differenz zur Folge; damit stimmt die Angabe Sobotkas, der bei beiden Lymphgattungen gleiche Fieberverhältnisse fand.

Ich stelle hier die Resultate der schwer zugänglichen Arbeit Nourneys zusammen.

Eintritt der Areola bei den Impfungen Nourneys.

Methode der Impfung	Am Vakzinationstage					
	7.	8.	9.	10.	11.	12.
1. 6 Schnitte u. unverdünnte Lymphe	2	22	1	1	—	—
2. 3—9 kleine Schnitte oder Nadelstiche	—	14	17	—	—	—
3. 1—2 Stiche oder kleine Schnitte .	—	1	8	5	4	1
4. 2—5 Schnitte mit 12fach verdünnter Lymphe	—	—	—	7	2	2

Um meine Zahlen mit denen Nourneys zu vergleichen, welcher bloß den Beginn der Areola notierte, mache ich die Annahme, daß die Akme durchschnittlich 2 Tage auf die Areola folgt.

Eintritt der Akme.

An Tagen		7. 8.	9. 10.	11. 12.	13. 14.
bei spärlicher Impfung	eigene Versuche (Klinik) . .	—	2	16	3
	Nourney (Gruppe 3 u. 4) . .	—	1	20	9
bei reichlicher Impfung	eigene Versuche (Ambulanz)	1	28	2	—
	Nourney (Gruppe 1 u. 2) . .	—	38	19	—
bei allen Impfungen	. . . . . .	1	69	57	12

Zusammenfassend kann man sagen, daß trotz verschiedener Konzentration der Lymphe und verschiedener Intensität der Impfung die Zeit der Akme eine recht konstante ist: sie fällt in fast allen Fällen zwischen den 9. und 12. Tag nach der Vakzination.

Abnorm verlängerte Inkubationszeiten werde ich später (beim Kapitel „schlafende Keime", p. 119) besprechen.

Beeinflussung der Reaktionszeit durch die Intensität der Infektion.

Der eine Weg, um diese Frage zu beantworten, war von Nourney gewählt worden: die Zusammenstellung von Durchschnittsergebnissen eines größeren Materiales; sie stimmt mit meinen Durchschnittsergebnissen völlig überein.

Der andere Weg lag darin, an wenigen, aber absolut gleichen Fällen durch tägliche genaue Beobachtung die Einzelheiten dieser Beeinflussung zu studieren und hierbei festzustellen, welche Phase des Verlaufes von dem genannten Faktor verändert wird.

Zu diesem Zwecke wurden 3 ungeimpfte Geschwister ausgewählt, die leichten Scharlach überstanden hatten, seit 14 Tagen fieberfrei waren. Sie waren während der Beobachtungszeit genau denselben Bedingungen (Diät, Bettruhe) ausgesetzt.

Beim jüngsten Kinde, dem 2jährigen Leopold L., wurde konzentrierte Kälberlymphe, bei der 5jährigen Karoline humanisierte Lymphe in der Verdünnung 1 : 16, beim 8jährigen Josef dieselbe in der Verdünnung 1 : 250 verwendet. Die humanisierte Lymphe war aus der Pustel eines gesunden Erstimpflings am 8. Tage entnommen worden.

Als 4. Versuchsobjekt diente ein 6jähriges Mädchen Leopoldine Z., das, ebenfalls 14 Tage nach leichtem Scharlach, unter denselben äußeren Bedingungen gehalten und an 10 Stellen infiziert wurde: 6 Stellen mit konzentrierter Kälberlymphe, je 2 mit den Verdünnungen 1 : 16 und 1 : 250 der humanisierten Lymphe.

Hier hatten alle 10 Impfstellen Erfolg, bei Leopold 6, bei Karoline 4, bei Josef nur 2. Die Menge des infizierenden Anfangsmateriales betrug, wenn wir, der

Einfachheit halber, die konzentrierte Kälberlymphe als etwa halbwertig mit konzentrierter humanisierter rechnen wollen (auf Grund gleichzeitiger Frühreaktionsversuche s. pag. 114) und die Verdünnung 1 : 250 als Einheit annehmen:

Leopoldine	6 × 125 + 2 × 16 + 2 × 1	= 784.
Leopold	6 × 125	= 750.
Karoline	4 × 16	= 64.
Josef	2 × 1	= 2.

Nach 24 Stunden verhielten sich noch alle Impfungen gleich: überall Reste der traumatischen Reaktion ohne Anzeichen einer spezifischen; aber schon am 3. Tage ergab sich eine deutliche Differenz: „2" und „64" waren Kratzeffekte ohne jede Reaktion. „750" gerötete Kratzer, bei „784" aber zeigten schon 8 Impfstellen den Eintritt der Papelbildung, und zwar verhielten sich hier die verdünnten Infektionsstellen ganz gleich mit den konzentrierten. Noch deutlicher wurde der Unterschied am Abend des 4. Tages: bei „784" alle Impfstellen differenziert, bei „750" 5 von 6 differenziert; bei Karoline nur eine, bei Josef gar keine, sondern 2 beginnende Papeln von 2 und 3 *mm* Durchmesser. Diese differenzierten sich erst am 6. Tage. Am Abende des 8. Tages beginnt die Areolabildung bei „784", am Morgen des 9. bei „750"; bei „64" ist sie um 24 Stunden später ausgesprochen, bei „2" aber erst am Abende des 11. Tages.

Am schärfsten treten die Entwicklungsunterschiede am 10. Tage hervor: „784" und „750" zeigen stark infiltrierte Areloae von 30—40 *mm* Durchmesser; „64" solche von 15—30 *mm* mit beginnendem Infiltrat. „2" zeigt noch gar kein Infiltrat, sondern 7 *mm* durchmessende Pusteln von einem 2 *mm* breiten Saum umgeben.

Am 14. Tage hat „784" dicke Krusten, „750" weniger dicke, die aber auch die ganze Papille bedecken; „64" schlaffe Eiterblasen mit kleinem, zentralem Schorf; „2" schöne, weiße Blasen ohne jede Spur von Eintrocknung.

Im Fieber ist die Verschiebung nicht so deutlich ausgesprochen, eine exakte Beurteilung ist aber wegen des unregelmäßigen Typus schwer möglich.

Bei „786" tritt am Abende des 4., bei „750" am Abende des 6. Tages ein deutliches Vorfieber ein (38·5, 38·3), um diese Zeit beginnen auch schon leichte Zacken bei den anderen beiden Kindern (37·7, 37·6). Das höchste Fieber besteht bei „784" am Abende des 8. Tages (39·7), bei „750" am 9. Tag (39·9), bei „64" und „2" am 11. Tage (39·0, 38·8). Fieberfrei werden aber 3 Kinder gleichzeitig am 13. und als letztes „784" am 14. Tage.

Bei 4 Kindern, welche sich unter ganz gleichen Bedingungen befanden und von denen 3 Geschwister waren, wurde somit durch Abstufung der Menge des Infektionsmateriales eine bedeutende Verschiebung im Ablaufe des vakzinalen Prozesses erreicht.

Infizierende Lymphmenge	784	750	64	2
Tag der Papelbildung	3.	3.	4.	4.
Tag der Differenzierung . . .	4.	4.	5.	6.
Tag des Areolaeintrittes	8.	8.	9.	11.
Tag des Beginnes der Involution .	11.	12.	13.	15.
Tag der Vertrocknung	14.	14.	16.	17.

Bei geringem Infektionsmateriale wurde der ganze Prozeß, und zwar in allen Phasen, verzögert.

Gegen den vorliegenden Versuch könnte der Einwand erhoben werden, daß die konzentrierten Impfungen nicht mit humanisierter, sondern mit Kälberlymphe ausgeführt wurden; der Einwand wäre nur dann berechtigt, wenn diese Impfungen langsamer verlaufen wären, denn die Glyzerinkälberlymphe ist an sich eher träger und weniger virulent als die frische Menschenlymphe. Ein Versuch auf Frühreaktion mit derselben Menschenlymphe (konzentriert) ergab bei mir Reaktion naeh 2 Stunden, mit der konzentrierten Kälberlymphe erst nach 4 Stunden (p. 114).

Sehr merkwürdig ist, daß die mit verdünnter Lymphe beschickten Stellen an jenem Kinde, an welchem sie gleichzeitig neben der konzentrierten gesetzt wurde, an der raschen Entwicklung dieser teilnahmen, obwohl sie nicht in unmittelbarer Nähe, sondern am andern Arme gelegen waren. Ich bestätige hierin gleichfalls eine Beobachtung Nourneys.

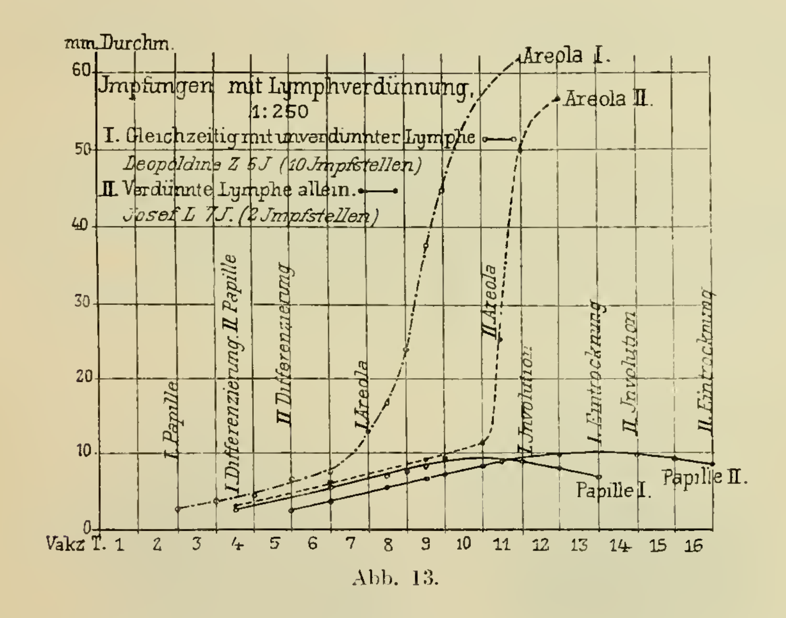


Abb. 13.

Für die Areola und Papelkurve I ist der Durchschnitt aus den Ergebnissen der Messungen der Lymphverdünnungen 1:250 bei „784“ benutzt, für II der Durchschnitt von „2“. Ganz ähnliche, wenn auch nicht so starke Unterschiede zeigten die Verdünnungen 1:64 bei „784“ und „64“.

Noch ein 5. ambulatoriseh geimpftes Kind Kasimir R., 3 Jahre, gesund, war in analoger Weise mit je 6 Impfstellen konzentrierter und 1/16 Lymphe beschiekt worden. Alle 12 Stellen gingen auf (Lymphmenge 6 × 125 + 6 × 16 = 846). Bei der Revision am 7. und am 24. Tage zeigten alle Impfstellen gleichmäßige Ausbildung, also ebenfalls entsprechend dem Verhalten von „784“

Vakzinale Eruptionen.

Normalerweise findet außer der Entwicklung der Papille und der Areola keine anderweitige Beteiligung der Haut beim Impfprozesse statt.

Wir sehen hier ganz von den Sekundärinfektionen ab, die mit der Lymphe eingeimpft werden können (Lues, Impetigo) oder später auf die Impfstelle gelangen (Erysipel). Auch die Vakzinose wird uns hier nicht beschäftigen, welche durch Selbstimpfung mit dem Inhalte des Vakzinebläschens zustande kommt. Sie wird äußerlich übertragen, ist ein zufälliges Vorkommnis, das mit dem Impfprozesse als solchem nicht zusammenhängt. Die Entwickelung dieser Effloreszenzen hängt von dem Tage ihrer Insertion ab und folgt den Gesetzen, die wir bei den Nachimpfungen (p. 84) kennen lernen werden.

Dagegen gibt es auch Eruptionen, die ohne äußere Übertragung auf dem Blut- oder Lymphwege erfolgen: die Bildung von Nebenpocken im Bereiche der Area und das Auftreten allgemeiner, eigentlicher vakzinaler Exantheme.

1. Nebenpocken.

Die Entstehung von Nebenpocken ist ein häufiges Vorkommnis. Ich habe unter den genau beobachteten Vakzinationen 6 solche Fälle gesehen, von denen ich einen ausführlichen anführe:

Reich, Impfung am 12./11. 1903. Je eine Impfstelle an jedem Oberarm. Rechter Arm: 10. Tag. Aula, von zart roter beginnender Area umgeben.

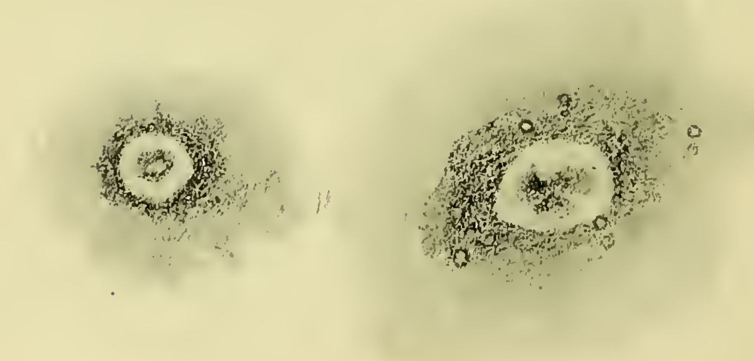


Abb. 14.

Reich, 11. Tag.
Linker Arm: beginnende Area.
Rechter Arm: größere Area, Auftreten kleiner Nebenpocken.

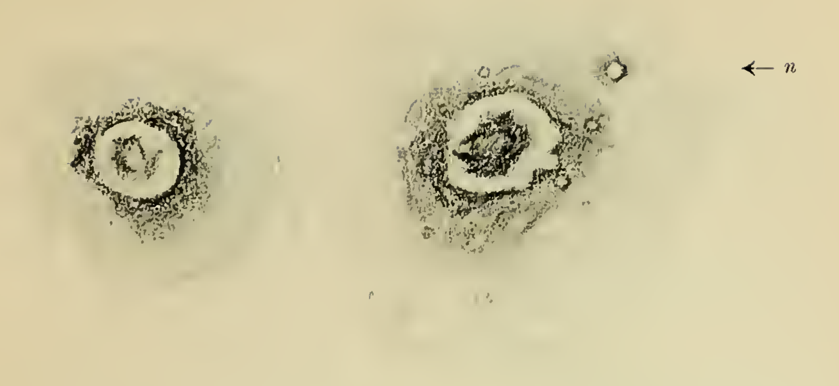


Abb. 15.

Reich, 12. Tag.

Area mit Ausnahme einiger Randpartien blässer. Die gestrigen Bläschen haben sich zu grauen Papillen entwickelt, außerdem sind einige neue entstanden. Die größte der Nebenpocken (*n*) hat ein selbständiges rotes Höfchen.

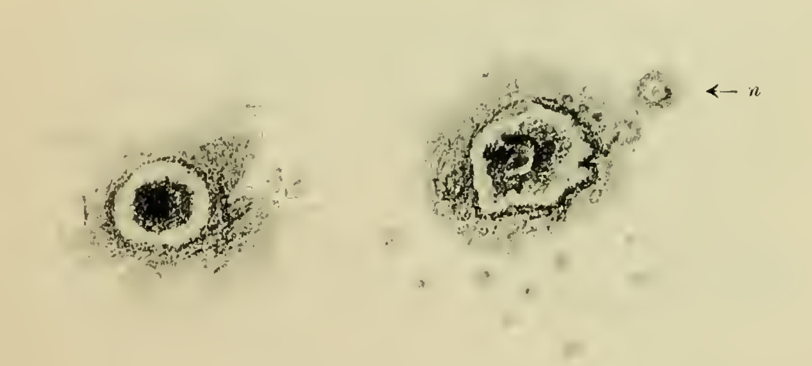


Abb. 16.

Reich, 13. Tag.

Die meisten Bläschen enthalten klare Flüssigkeit, haben zarte rote Höfe, sind teilweise schon geöffnet. Die größte Nebenpocke (*n*) bildet ein vollständiges, genabeltes, graues Pockenbläschen mit rotem Hofe.

14. Tag. Nebenpocken gelblichweiß; die größte und mehrere andere tragen auch schon Krusten, wie die Impfpapille.

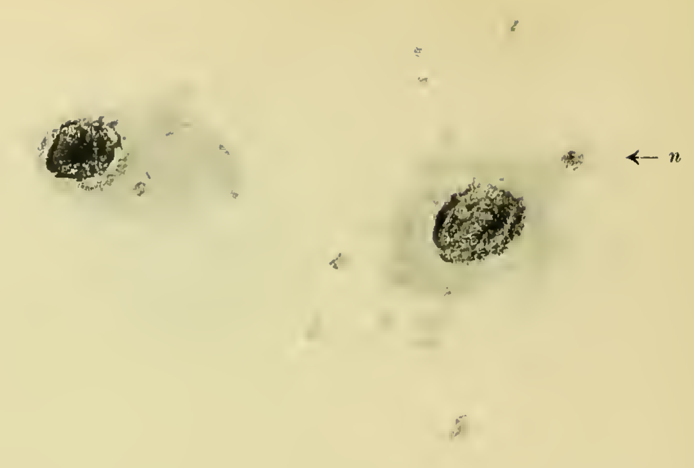


Abb. 17.

Reich, 18. Tag.

Die Papille und die größte Nebenpocke tragen Krusten, an Stelle der anderen sieht man nur mehr Pigmentierung.

Die Nebenpocke macht manchmal den ganzen Entwicklungsprozeß der Papille nach. So ist die eine Nebenpocke des ersterwähnten Falles schon 48 Stunden nach dem Auftreten vollständig ausgebildet, genabelt, von einer roten Areola umgeben, nach weiteren 24 Stunden weißgelb und im Beginne der Verkrustung.

Bei den meisten kommt es nicht zu vollständiger Ausbildung: sie werden rasch zu Bläschen und vertrocknen.

Božena, 6 Monate, Erstimpfung am 8./8. 1905. Sehr langsame Entwicklung.

13. Tag. Papillen gelb, zirka 12 *mm* breit, Area 30 : 18 und 40 : 30.

14. Tag. Zentrum der Papillen trockener. Area etwas kleiner als gestern, hochrot, mit infiltrierter Basis. 15 Nebenpocken innerhalb der Area, 1—2 *mm* durchmessend, grau.

15. Tag. Papillen und Nebenpocken trockener.

Dieser überstürzte Verlauf erinnert einerseits an spät aufgehende Vakzinen (pag. 24), anderseits an Nachimpfungen, die während der Reaktionszeit ausgeführt werden (pag. 84).

Die Entstehung der Nebenpocken fiel 5mal auf den 11., 1mal auf den 13. Tag. Es kommt aber weniger auf die absolute Zeit an, als auf die Phase der Vakzineentwicklung, in die sie fallen.

Diese ist regelmäßig die Akme des Prozesses oder ein Tag nach der Akme. Dieses Verhalten spricht dafür, daß die Bildung der Nebenvakzinen mit dem Höhepunkte des Prozesses in Zusammenhang steht. Daß es sich um einen eruptiven Vorgang handelt, dafür spricht das gleichzeitige Entstehen vieler Effloreszenzen, das Auftreten in einer bestimmten Phase und die Ähnlichkeit mit der lokalen Eruption bei der Variolisation.

Ein so spätes Entstehen und eine so vollständige Ausbildung der Nebenvakzinen, wie sie Hochsinger beschreibt, habe ich nicht gesehen. Sie ist theoretisch bedeutungsvoll.

2. Das Kuhpocken-Exanthem.

Seltener ist die zweite Art des vakzinalen Ausschlages, das eigentliche vakzinale Exanthem: eine am ganzen Körper ziemlich gleichzeitig erfolgende Eruption, die aber einen anderen klinischen Charakter trägt als die Nebenpocken: es sind nicht kleine Papillen, die später in Bläschen oder Pusteln übergehen, sondern der Ausschlag zeigt sich als frischrote, leicht erhabene, masernähnliche Flecke.

Leider war es mir nicht gegönnt, bei den liegenden Patienten das Auftreten eines solchen Exanthems von Tag zu Tag verfolgen zu können; ich verfüge dafür über 32 ambulatorische Beobachtungen.

Zeit des Auftretens des Exanthems: Die 31 Fälle, deren Beginn anamnestisch angegeben wird, verteilen sich folgendermaßen auf die Vakzinationstage:

7.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.
1	7	11	3	3	1	4	1

Die 4 Fälle des 14. Tages zeigten klinisch sämtlich nicht den mehr oder weniger masernartigen Charakter der früher aufgetretenen Exantheme, sondern pigmentierte (Nr. 27), kleine ekzemartige (28), prurigoartige (29) oder lichenartige (30) Papeln; es sind nun zwei Erklärungen möglich: entweder tragen Spätformen des Exanthems einen solchen Charakter oder es handelt sich um Involutionsformen früher aufgetretener Exantheme, deren Beginn aber nicht bemerkt worden war.

Für die letztere Auffassung spricht Fall 18 und 19, wo ein ähnlicher Charakter des Exanthems bei der Revision gefunden wurde, wo aber anamnestisch angegeben war, daß das Exanthem 3 Tage vorher unter der Form roter Flecke begonnen hatte.

Der Fall des 15. Tages (Nr. 30) zeigte multiformen Charakter. Die Zugehörigkeit dieses Exanthems zum Impfprozesse lasse ich dahingestellt.

Die große Mehrzahl der Fälle konzentriert sich auf die Zeit der Akme und kurz vorher.

Fassen wir nun die häufigsten Erscheinungen des Exanthems zusammen: gleichzeitig mit der stärksten Ausbildung der Area erscheint am ganzen Körper ein hellrotes papulöses Exanthem. Die einzelnen Papeln beginnen als kleine Flecke (21) mit anämischem Hofe (1), wachsen bis zu

10 *mm* Durchmesser heran, wobei die unregelmäßig angelegten Einzelpapeln konfluieren können. Die Hyperämie gibt allmählich eine Pigmentierung ab, welche die Farbe der Papeln in braunrot verändert und nach dem Abblassen der Hyperämie als braune Fleckung länger sichtbar ist (27).

Mit der Hyperämie geht Exsudation Hand in Hand, die gewöhnlich eine leichte Erhabenheit des Fleckes bedingt, manchmal in der Mitte der Flecke stärker ausgesprochen ist (3); selten kommt es darauf zu Erweichung des zentralen Infiltrates (32) und zu wirklicher Bläschenbildung (7).



Abb. 18.

Kuhpockenexanthem auf Hals, Rücken, Unterarm. Die Umgebung der normal abgetrockneten Impfpusteln auf der linken Schulter ist frei von Exanthem. (Rehousek, 15. Tag.) Gleichzeitig mit der Photographie wurde die Moulage aufgenommen, die in Dreifarbendruck reproduziert ist. (Tafel Fig. 1.)

Dieser Fall ist am genauesten beobachtet, photographiert und moulagiert.

Rehousek Rudolf, 2 Jahre, kräftig. 10./7. 1905. Wurde vor 13 Tagen im Ambulatorium des St. Anna-Kinderspitales gleichzeitig mit dem Bruder geimpft, welcher normalen Verlauf zeigte.

Status praesens: 1. Auf jeder Schulter 3 Krusten 10—15 *mm* durchmessend, die Umgebung in einer Breite von 10—20 *mm* pigmentiert. (Verkrustete Papillen und Reste der Area, ein am 14. Tage normaler Befund.)

2. Am ganzen Körper verteilt, am dichtesten auf Unterarmen. Gesicht, Rücken, Ohren, während Bauch, Oberschenkel und Kopfhaut fast frei sind, solide Papeln und blasenförmige, braunrote Effloreszenzen von einem Durchmesser von 4—12 *mm*. Die schönsten Blasen sind auf den Handrücken. Starker Juckreiz.

Am 8. Tage, bei der Revision war noch kein Exanthem bemerkt worden; nach Angabe der Mutter trat dasselbe am 9. Tage auf; Blasen bildeten sich erst am 13. Tage.

Aus dem Bläscheninhalte wird auf die Kornea eines Kaninchens abgeimpft: keine Reaktion.

11./7. (15. Tag). Eine größere Anzahl von Papeln zu Bläschen umgewandelt. Photographie. Moulage.

12./7. (16. Tag). Die Papeln am Stamme sind vielfach unter Hinterlassung von Pigmentierung (wie nach Masernflecken) geschwunden. Auf den Extremitäten noch hellere Färbung. Nur mehr an den Händen sind Bläschen zu sehen, die überall klaren, nirgends eitrigen Inhalt haben. Bläschen auf den Ohrmuscheln bis auf eines eingetrocknet.

18./7. (22. Tag). Pigmentierte, kaum noch tastbare Flecken. Nur in der Kreuzgegend befinden sich einige frische rote, leicht pigmentierte Papeln.

27./7. (29. Tag). Am Platze des Exanthems, bräunliche, leicht glänzende Hautstellen; ähnlich am Platze der abgefallenen Impfpocken.

Das Erscheinen des Exanthems vollzieht sich ziemlich gleichzeitig am ganzen Körper. Bevorzugt sind in auffallender Weise die Streckseiten der Extremitäten, der Rücken und die Hinterbacken. Eine lokale Beziehung zu den Impfstellen, daß dort der Ausschlag beginnen würde oder intensiver wäre, ist nicht nachzuweisen. Am Kopfe sind es vornehmlich die Ohren, welche oft stärker betroffen sind als Stirne und Wangen.

Die Stellen, an welchen vorzugsweise die Vakzinose sitzt, wie vulva, Handgelenke sind nicht betroffen. Zwischen der Lokalisation der Vakzinose und des Kuhpocken-Exanthems besteht ein ähnlicher Unterschied wie zwischen Skabies und Prurigo.

Das Exanthem juckt gewöhnlich recht stark, es finden sich sekundäre Kratzeffekte.

Das Verschwinden des Exanthems erfolgt entweder durch einfaches Abblassen mit Übergang in Pigmentierung oder aber es blassen die größeren roten Papeln ab und kleine, lichenartige, stark juckende Knötchen bleiben zurück.

Nummer	Name, Alter, Tag und Ort der Impfung	Datum der Unter-suchung	Status praesens			Tag des Auftretens des Exanthems	Tag nach der Impfung
			Papille	Area	Exanthem		
1.	Mitke Paula 13 Monate 16./7.	24./7. (9. Tag nach d. Impfung.)	Suppurierend, teilweise geöffnet, ohne Kruste.	Maximale Area, Randzone deutlicher.	Hellrote Papeln 1—5 *mm* groß, leicht pigmentiert, am r. Unterarm u. an einigen anderen Stellen konfluierend, ganz willkürlich verstreut. Gesicht fast frei. Einige frische, ganz kleine Papeln haben anämischen Hof.	22./7. verstreutes Exanthem (2 Tage vor der Akme).	7.
2.	Konic Stephanie St. Anna-Kinderspital 24./7.	3./8. (10.)	Gelb	120:80 etwas abblaßend	3./8. Auf den Beinen zahreiche, 1—5 *mm* durchmessende, deutlich erhabene Effloreszenzen; ähnliche kleinere an der Innenseite der Arme. Am Halse Sudamina. Gesicht und Stamm frei mit Ausnahme der Ohren. Außerdem an der l. Halsseite eine kleine Impfpustel 3:3 mit Areola 20:10 (Vakzinose).	Am 1./8. (8. Tag) Revision; noch kein Exanthem; Entstehung seither, also ungefähr mit der Akme.	9.
		4./8. (11.)	Gelb 10:15.	verblassend.	Exanthem nur an den Beinen, Außenseite der Arme. Bräunlich blaßrot, nicht mehr erhaben als Masern.		
		18./8. (25.)			Noch einige braune Punkte wie Lichenreste.		
3.	Frede Paula 5 Jahre Währing, Gemeindeamt.	26./8. (10.)	3 saftige Pusteln Mitte braun.	5 *cm* Radius, in voller Blüte.	Brust, Außenseite der Arme und Oberschenkel, 2—10 *mm* durchmessende, stark erhabene, frischrote Papeln, teilweise mit einem etwas gelblichen aber harten Zentrum.	Seit 25. abends ($^1/_2$ Tag vor der Akme).	9.
4.	Wangl Gusti 15 Monate Findelanstalt.	17./7. (10.)	Graugelb, Zentrum trockener.	Gemeinsam, erysipelatös. 95/80, rechts 90/80 mittlere Zone blässer.	Allgemeines papulöses Exanthem. Anzahl der Papeln: l. Bein vorn zirka 50, r. 40; l. Arm Außenseite 20, r. Unterarm 15: Bauch, Rücken je 50 Gesicht, Wangen 1—2. Brust und oberer Teil des Rückens, sowie die Umgebung der l. Impfstelle frei. Die Flecke sind hellrot, leicht erhaben, bei Druck unter Hinterlassung zarter gelblicher Pigmentierung abblassend.	Seit gestern ($^1/_2$ Tag vor der Akme).	9.

		18./7. (11.)	Gelb.	Abgeblaßt, pigmentiert.	Frischrot, mit geringer Pigmentierung. Papeln im allgemeinen etwas größer als gestern. Frische Papeln auf der l. Wange, l. Ellenbogen, kleinere am Rücken. Wohlbefinden, Juckreiz.		
5.	Pečina Hans 6 Jahre Schulhaus 26./7.	5./8. (11.)	Nur links gelbgrau 10:15.	Undeutlich braunrot zirka 25 *mm*.	Auf beiden Armen, hauptsächlich an den Streckseiten (auch am r., nicht geimpften Arme) 3-15 *mm* durchmessende rote, wenig erhabene Flecken; auch einige im Gesichte, an den Ohren und auf den Beinen.	Seit vorgestern 3./8. (ungefähr Akme).	9.
6.	Skazel Marie 1 Jahr St. Anna 21./8. 1906.	30./8. 1906 (10.)	Jederseits 3 weiß 10:10 *mm*.	Hochrot zirka 20:80.	Auf Wangen, Knien, Ohren hellrote morbillöse Flecke; am Stamme kleinfleckiges skarlatiniformes Exanthem, auf den Extremitäten und Hinterbacken größere, bis 8 *mm* durchmessende Flecke; darunter einige deutlich erhabene Papeln, die sich härter anfühlen als Urtikae, bei Zug abblassen u. eine leichte Pigmentierung zeigen.	Heute nachts (1/2 Tag vor der Akme).	9.
7.	Rehousek Rudolf 2 Jahre St. Anna-Kinderspit. 27./6. 1905.	10./7. (14.)	Jederseits 3 Krusten 10—15 *mm*.	Pigmentiert.	Papulös und vesikulös (siehe pag. 43).	9. Tag (zirka 1 Tag vor der Akme).	9.
8.	Zeithammel Anna 6 Monate Schule 20./6.	2./7. 1906 (13.)	Jederseits 2 Krusten zirka 12:10.	Hochrot, schuppend zirka 60:100.	An den Streckflächen der Arme und Beine hell- und düsterrote Stippchen und größere Flecke. Das Zentrum der größeren Flecke livid, die Peripherie heller. Derartige, auf größere Flächen ausgedehnte Hautveränderungen finden sich auf Brust und Bauch. An Wangen und Ohren hanfkorn- bis kreuzergroße, flachpapulöse Effloreszenzen, die an den Ohren im Zentrum Borken tragen. Am behaarten Kopfe neben fleckigen und papulösen Effloreszenzen kleinste miliare, bis hanfkorngroße, von einem opaken, bläulichweißen Inhalte erfüllte Bläschen. (Gehören wohl nicht zum Vakzineexanthem.) — Diagnose des Dr. Brandweiner: „multiformeähnliches Erythema toxicum.“	Vor 4 Tagen „wie ein Hitzausschlag“.	9.

Nummer	Name, Alter, Tag und Ort der Impfung	Datum der Untersuchung	Status praesens: Papille	Status praesens: Area	Status praesens: Exanthem	Tag des Auftretens des Exanthems	Tag nach der Impfung
9.	Pollak Lisi $9^1/_2$ Monate.	11./6. 1906 (14.)	5 Pusteln zirka 10:11 bis auf den gelben Rand verkrustet.	Stark pigmentierte Reste, scharf begrenzt 40:30, 30:65.	An den Armen, spärlicher an der Außenseite der Beine bräunlichrote Papeln, die bei Druck starke Pigmentierung hinterlassen.	Die Area war am 9. Tage maximal, Ausschlag am 10.	10.
10.	Mateja Marie 11./8.	21./8. (11.)	Linke Schulter 3 Impfstellen gelb 12:12 Zentrum bräunl.	Hochrot, mittlere Zone blässer, quer 40 *mm*.	Blaßhellrote, wenig erhabene Papeln, 4—10 *mm* durchmessend, hauptsächlich an der Außenseite der Beine, am r. Arme, 1 Wange.	Gestern abends (zirka $^1/_2$ Tag vor der Akme).	10.
		25./8. (14.)	gelb, 12:11 Zentrum trocken.	Dunkelrot, stark infiltriert.	Undeutliche fleckige Reste.		
11.	Gstettner Marie 17 Monate St. Anna-Kinderspit. 30./6. 1905.	10./7. (11.)	Auf jeder Schulter 3, graugelb, saftig, die obersten trockener 10:10 *mm*.	Frischrot, 1—3 *cm* breit, links mittlere Zone blässer.	Hellrote, stecknadelkopf- bis bohnengroße, leicht erhabene, zentral etwas blässere Flecke, hauptsächlich auf den Streckseiten der Extremitäten und den Hinterbacken.	Gestern abends ($^1/_2$ Tag vor der Akme).	10.
12.	Illichmann Marie St. Anna 14./8.	24./8. 1906 (11.)	Links 3, rechts 4, schön rund, weiß, zirka 10 *mm*.	Äußere blaßrot zirka 150:200, innere Zone dunkelrot.	Hellrote Flecke, kaum erhaben, 1—5 *mm* durchmessend, wie beginnende Masern auf Stamm und Extremitäten, Kopf fast frei. Konjunktiven gerötet, Mundschleimhaut blaß. — Das Kind hatte vor einem Jahre Masern.	Seit heute nachts (Akme).	10.
13.	Meesinsky Margarete 5 Jahre 29./5. St. Anna.	9./6. 1906 (12.)	6 Pusteln 14:12 bis auf den gelben Rand verkrustet.	Innere Zone cyanotisch, mittlere rötlich und pigmentiert, äußere noch lebhaft rot mit erysipelatösem Rand. Reicht von den Schultern bis zum Ellenbogen, zirka 250:120.	Außerhalb der Randzone der Area, von derselben Farbe, an den Unterarmen 2—6 *mm* durchmessende Papeln, teilweise mit anämischem Hof, bei Zug gelblich abblassend. Nur einige wenige ähnliche am übrigen Körper.	Vorgestern.	10.

14.	Bayer Franz	16./7. 1906 (12.)	Links 3 fast vertrocknete Pusteln.	Dunkelrote Ränder undeutlich.	Fast überall, m. Ausnahme des Gesichtes, spärl. Papeln, 1·3 *mm* durchmessend, stark erhaben, bräunlichrot, bei Druck pigment. Einige zeigen anäm. Hof. Juckreiz. (Wie Lichen urticatus.)	Von vorgestern auf gestern.	10.
15.	Katernka Berta 2 Jahre Schulhaus.	10./8. (13.)	Jederseits 2 15:9 verkrustet.	Undeutlich cyanotisch.	Zahlreiche, hauptsächlich an der Außenseite der Extremitäten und am unteren Teile des Rückens, verteilte, prurigoartige, blaß rötlichbraune, wenig erhabene Knötchen von 1 *mm* Durchmesser. Starker Juckreiz.	Plötzlich, vor 3 Tagen; damals Kopf und Ohren geschwollen (Akme).	10.
16.	Loide Emilie $2^1/_2$ Jahre.	29./8. (12.)	15:20.	Undeutlich.	Hauptsächlich an den Streckseiten der Extremitäten lichenartig papulöses Exanthem; gestern noch hochrot, heute blaß	Vor 2 Tagen (Akme).	10.
17.	Sedlaček Josef 18 Monate.	5./8. (11.)	Beiderseits saftig.	Frischrot, Mitte blässer.	Zahlreiche, am Körper verstreute, 3—10 *mm* breite Papeln. Zentrum stärker pigmentiert, Peripherie hellrot wie die Area Auf Stirne und Gesicht einige kleinere, blässere.	Heute nachts ($^1/_2$ Tag vor der Akme).	10.
18.	Hans Josefa 3 Jahre.	(13.)	Verkrustet.	Dunkelrot.	Zahlreiche prurigoart. Knötchen an der Außenseite der Beine, Hüften u. Arme Juckreiz, viele Kratzeffekte. Außerdem: kleine, den verkrusteten Impfpapillen ähnliche Stellen, 2 an der linken Achselfalte, 1 am l. Unterarm. (Autovakzinationen.)	Vor 3 Tagen als rote Fleckchen; seit gestern abends blaß, knötchenartig. (Ungefähr Akme.)	10.
19.	Ramsdorf Hedwig 5 Jahre.	3./8. 1906 (15.)			Außenseite der Extremitäten und der Hinterbacken ein lichenart. Exanth. (Lichen urticat.)	Vor 5 Tagen als rote Flecke.	10.
20.	Negri Franz 4 Jahre St. Anna-Kinderspital 21./7.	31./7. 1905 (11.)	Jederseits 3, gelb, gedellt 8 : 10.	100:150 (gemeinsam) mittlere Zone blässer.	Spärlich verstreute Flecke, 2—10 *mm* groß, blaßrot wie der Areolarand, leicht erhaben. Juckreiz. Außerdem eine Nebenvakzine innerhalb der Area 3:3 *mm*, weitere 2 Nachimpfungen, die am 8. Tage angelegt waren 5:3, 4:3, mit Areola 8:5, 7:5 die Papillen fast so gelb wie die Hauptpapillen.	Heute (Akme).	11.
		4./8. (15.)	Verkrustet 8 : 10.	Verwaschene pigmentierte Reste, quer 25.	Spärliche lichenartige, hellrote, stark erhabene Knötchen, 1—2 *mm* durchmessend, viele tragen in der Mitte eine kleine Borke. Sehr starker Juckreiz. Keine Bläschenbildung.		

Nummer	Name, Alter, Tag und Ort der Impfung	Datum der Untersuchung	Status praesens			Tag des Auftretens des Exanthems	Tag nach der Impfung
			Papille	Area	Exanthem		
21.	Haydeck Karoline 5 Jahre 20./7. 1906 (Drehung).	30./7. 1906 (11.)	4 schöne graue Pusteln zirka 10 : 12. Einige 2 *mm* durchmessende Nebenpocken in der Umgebung.	Innere dunkelrot zirka 60:100. Äußere blaßrot zirka 150:250. Mittlere Zone blässer.	An der Außenseite der Arme, Kreuzgegend, Nates hell- bis dunkelrote Roseola, die bei Zug vollständig verschwindet.	Heute früh (Akme).	11.
22.	Pechanek Marie 2 Jahre 3./8.	17./8. (15.)	Blutig-verborkte Pusteln.	Abgeblaßt.	An der Außenseite der Unterarme, Beine und Kreuzgegend, auch sonst verstreut, 2—4 *mm* durchmessende, stark erhabene, vielfach verkratzte Papeln.	Vor 4 Tagen als rote Flecke (Akme).	11.
23.	Allram Wilhelm $2^1/_2$ Jahre.	18./8. (15.)	Trockene Krusten.	Schuppend.	Am ganzen Körper verstreute, rote und bräunliche Flecke, 1—8 *mm* durchmessend. Die rötlichen sind leicht erhaben, die bräunlichen nicht tastbar. Lokalisation hauptsächlich an den Streckseiten, Ohren frei.	Vor 3 Tagen (zirka 1 Tag nach der Akme).	12.
24.	Ranftl Johann 2 Jahre.	9./8. (15.)	Jederseits 2 in Eiterung.	2 *cm* breit, violett hämorrhagisch, stark pigmentiert.	Am Körper verstreut bläulich hämorrhagische, 2—8 *mm* durchmessende, kaum erhabene Flecke. Außerdem am l. Ellenbogen, r. und l. Handgelenke vollkommen entwickelte Impfpusteln mit 1 *cm* breiten, im Abblassen begriffenen Areolen. (Autovakzinen.)	Vor 3 Tagen als rote Flecke (Akme).	12.
25.	Beck Julie $4^1/_2$ Jahre 8./7. 1906.	17./7. 1906 (12.)	In Austrocknung.		An der Außenseite der Arme, Außen- und Innenseite der Oberschenkel kaum tastbare blaßrote Papeln. Auf der Wange einige in serpiginöser Anordnung (multiformeartig).	Heute bemerkt (zirka 2 Tage nach der Akme).	12.

26.	Toppich Wilhelmine $2^1/_1$ Jahre.	2./8. 1906 (14.)	6 Pusteln im Abtrocknen.		Stark juckendes, morbillöses Exanthem an den Wangen und der Außenseite der Extremitäten.	Gestern früh (zirka 3 Tage nach der Akme).	13.
27.	Barta Josef 16 Monate Schulhaus 13./7.	27./7. (15.)	Jederseits 2, verkrustet.	Dunkelrot verschwommen	Am ganzen Körper, hauptsächlich auf den Streckseiten 2—8 *mm* breite, bräunlichrote Papeln (wie luetische), nicht glänzend, bei Druck urtikariaartig abblassend.	Gestern (zirka 3 Tage nach der Akme).	14.
		30./7. (18.)			Die Mutter hat mehrmals abortiert, sonst kein Anhaltspunkt für Lues. Am Bauche einzelne größere, flache Papeln mit rötlichem Rand und bräunlichem Zentrum.		
28.	Allram Rudolf $4^1/_2$ Monate.	25./8. (15.)	Trockene Kruste 10:8.	Undeutlich pigmentierter Hof.	Ekzemartige, hellrote, leicht pigmentierte Knötchen, 1—2 *mm* durchmessend, hauptsächlich an den Streckseiten, auf den Wangen. Ohren frei.	Gestern (zirka 3 Tage nach der Akme.	14.
29.	Schreiber Margarete St. Anna-Kinderspital.	11./8. (8.)	Gelbgrau, klein (6 *mm*)	Saum 2—8 (10:15), kein Infiltrat.			
		18./8. (15.)	Trocken 6:8.	Schuppende, karminrote innere Zone 4 *mm* breit, brauner fleckiger Hof 50 *mm* breit.	Rücken, Außenseite der Oberarme prurigoartige, gelbliche, zirka 1 *mm* durchmessende, teilweise verkratzte Knötchen. Ohren frei.	Gestern (zirka 3 Tage nach der Akme.)	14.
30.	Schreiber Wilhelm.	11./8. (8.) 18./8. (15.)	Gelbgrau, klein (6:8) Kruste wie bei der Schwester Nr. 29.		Sparsame, lichenartige, kleine Effloreszenzen an der Außenseite des rechten Oberarmes; auf Bauch und Rücken. Ohren frei.	Gestern (zirka 3 Tage nach der Akme)	14.

Nummer	Name, Alter, Tag und Ort der Impfung	Datum der Untersuchung	Status praesens: Papille	Status praesens: Areola	Status praesens: Exanthem	Tag des Auftretens des Exanthems	Tag nach der Impfung
31.	Bauer Josef $2^1/_2$ Jahre.	20./7. 1906 (16.)	Jederseits 3 dicke trockene Primär-Krusten zirka 8:12.	Pigmentierung in der Ausdehnung der Area 60:100, 70:120; nur die innere Zone ist noch rötlich.	Am ganzen Körper verstreut, besonders auf der Brust, der r. Hand, hinter dem l. Ohre teils runde teils ovale Flecken, 8:10 bis 5:20 durchmessend, von multiformem Charakter: die äußere Zone ist stark rot, das Zentrum abgeblaßt u. pigmentiert, aber hart, wie durch Exsudation. Vielfach findet sich zentral ein braunes, bläschenartiges Gebilde, aus dem aber kein Inhalt auszupressen ist. Auf der Wangenschleimhaut sind aphthöse Flecke, welche zwischen Koplik und Stomatitis aphthosa die Mitte halten. 23./7. Auf Brust und Rücken sind neue Flecke enstanden; die alten am Stamme sind vielfach gewachsen; auf den Extremitäten sind sie jetzt mehr lichenartig. 24./7. Die gestern neu entstandenen haben sich nicht mehr infiltriert, sind blässer. Noch einige neue am Kinne.	Vom 14. auf den 15. Tag unruhiger Schlaf; am Morgen wurde der Ausschlag bemerkt als kleine rote Flecke auf Hals und Ohren.	15.
32.	Singer Richard 16./7.	31./7. 1904 (16.)	Jederseits 2 verkrustet.	Dunkelrot, 2 *cm* breit.	Eine Anzahl verschieden großer, braunroter, stark erhabener Papeln, hauptsächlich auf den Streckseiten, besonders des r. Unterarmes. Einzelne Papeln erscheinen in der Mitte erweicht, als wenn sich in der Tiefe Blasenbildung vorbereitete. — An der Außenseite der Hüften einige aufgekratzte Knötchen. 1./8. (17). Ganz ähnlich wie gestern. Noch einige neue Papeln. 3./18. (20) Keine Bläschenbildung. Exanthem bräunlich, nur noch wenig erhaben.	Unbekannt.	—

II. Teil.

Klinik der Revakzination.

Die beschleunigte Reaktionszeit.

Wenn ich die Beschreibung der Symptome der Revakzination für später verschiebe und gleich mit dem auffallendsten Merkmale der Revakzination, der beschleunigten Reaktionszeit, beginne, so geschieht dies, weil meine ersten Untersuchungen lediglich den zeitlichen Verhältnissen gewidmet waren.

Sie wurden in folgender Weise angestellt: An einer Anzahl Kinder, von denen einige in erster Jugend, andere vor kürzerer Zeit, andere noch gar nicht geimpft worden waren, wurden gleichzeitig mit derselben Methode, mit demselben Impfstoffe und unter denselben Beobachtungsbedingungen Impfungen ausgeführt.

Die ersten 43 Impfungen, welche ich zwischen 18./3. und 26./11. 1903 auf der Scharlachabteilung des St. Anna- Kinderspitales ausführte, sind hier nach dem zeitlichen Eintritte der vakzinalen Akme tabellarisch geordnet, ohne auf die Erst- oder Revakzination Rücksicht zu nehmen.

Das vakzinale Maximum ist mit *M* bezeichnet; es entspricht dem Tage, an welchem die Area ihre größte Ausdehnung erreicht, während ihre mittlere Zone abzublassen beginnt.

Bei jenen Revakzinen, wo keine Areabildung eintrat, ist die Zeit der höchsten relativen Entwicklung der Papille vor der Eintrocknung mit $<\ >$ angezeichnet. Hier läßt sich oft das Maximum nicht auf einen bestimmten Tag festsetzen, sondern umfaßt mehrere Tage.

Die Erstvakzinationen trennen sich bei dieser zeitlichen Anordnung von den Revakzinationen ab: die 8 längsten Reaktionszeiten haben Erstvakzinen; eine einzige Revakzination (IX) verhält sich gleich diesen; alle übrigen haben kürzere Zeiten, und zwar geht der Eintritt des Maximums, beziehungsweise des Beginnes der Involution bis auf den 2. Tag herab.

Die Erstvakzinierten variieren in ihrer Akme zwischen 10. und 12. Tag; die Revakzinen zwischen 2. und 11. Tag. Die letzteren sind so verschieden, daß es nicht berechtigt ist, einen Durchschnitt zu ziehen: es würde auf den 5. Tag fallen gegen den 11. Tag der Erstvakzinen.

Unbedingt erhellt aus der Betrachtung der Tabelle der durchgreifende Unterschied in dem zeitlichen Verhalten von Erst- und Revakzinen.

Nummer	Name, Alter, Gesundheitszustand	Tag der Impfung, Methode	2. Tag (24 Stunden nach der Impfung)
I	Matejka Anton, 2 Jahre, kräftig; Spitalsaufenthalt 12./4.—30./5. wegen leichten Scharlachs; zur Zeit der Impfung fieberfrei.	Erstimpfung 20./4. 1903. 2 Impfstellen, gestichelt, Außenseite eines Oberarmes. Lymphe aus der k. k. Impfstoffgewinnungsanstalt. Höchste temperatur: 37·3	Impfstellen ganz blaß 37·3
II	Renner Anna, 5 Jahre, mittelkräftig; Spitalsaufenthalt 25./10 bis 13./12. wegen mittelschweren Scharlachs; vor der Impfung 11 Tage fieberfrei.	Erstimpfung 12./11. Außenseite jedes Oberarmes eine Impfstelle, gekratzt. Lymphe wie oben. 37·0	Kratzeffekt, blaß 36·8
III	Hutterer Rudolf, 2 Jahre, rhachitisch, schwächlich; Spitalsaufenthalt 14./3.—18./4; Diphtherie, Scharlach, Drüsenvereiterung, Urtikaria; zur Zeit der Impfung seit 6 Tagen fieberfrei (37·0—37·3).	Erstimpfung 6./4. Eine Impfstelle; sonst wie oben. 38·2	Vollkommen blaß; der Kratzeffekt eben noch sichtbar. 37·6
IV	Twerdy Therese, 6 Jahre, kräftig; im Spitale 18./10.—24./12. wegen leichten Scharlachs. Seit 5 Wochen fieberfrei.	Erstimpfung 26.11. Außenseite des r. Oberarmes 3 Impfstellen; seichte Einschnitte. Die mittlere reaktionslos. 36·9	Exkoriationen. 37·0
V	Gomeier Josefine, 3 Jahre, kräftig; Spitalsaufenthalt 9./10. bis 12./12. wegen leichten Scharlachs, später Bronchitis. In den letzten 4 Tagen fieberfrei.	Erstimpfung 26./11. Wie IV. 2 Impfstellen geben Erfolg. 36·9	Trockene, längliche Exkoriationen, reaktionslose Umgebung. 37·0
VI	Reich Josefine, $2^1/_2$ Jahre, kräftig; Spitalsaufenthalt 23./10.—6./12. wegen leichten Scharlachs. Seit 11 Tagen fieberfrei.	Erstimpfung 12./11. Jederseits eine Impfstelle, gekratzt. 37·0	Nichts. 37·1
VII	Exner Rudolf, 7 Jahre, kräftig; Spitalsaufenthalt 11./10.—24./12.; mittelschwerer Scharlach, hämorrhagische Nephritis. Während des Impfungsfiebers Steigerung der Eiweißausscheidung von Spuren bis zu $^1/_2{}^0/_{00}$. In den letzten 14 Tagen vor der Impfung Temperaturen unter 37·6.	Erstimpfung 12./11. Wie IV. Impferfolg beiderseits fast identisch; die l. Impfstelle ist beschrieben. 37·0	Gerötet. 37·2

3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
— 37·2	— 37·0	Kleinste Knötchen, Durchmesser zirka 1 *mm*, Saum ebenfalls 1 *mm*. 37·0	Etwas mehr erhaben. 37·1	Papille 2 *mm* Aula 2 *mm* breit. 37·3
Gerötet. 37·0	2—3 *mm* durchmessendes Knötchen (hart, erhaben, leicht gerötet). Reinjektion mit Diphtherieserum. 37·0	— 36·8	Papel größer, ohne Hof. 38·0	Aula 2 *mm*. 39·5
Impfstelle verschwunden. 37·6	2 *mm* durchmessendes, blasses Knötchen 37·6	Blaßrot, erhaben, hart. 37·5	Zirka 3 *mm* durchmessend, stärker erhaben, leicht gedellt. 37·4	Papillendurchmesser 5 *mm* Aula 1 *mm* breit. 37·5
Die eine leicht gerötet. 36·5	Knötchen. 37·2	Knötchen und Hof, zusammen 2 *mm* durchmessend. 37·2	Papel, Durchmesser 2—3 *mm*, Hof 2—4 *mm*. 36·5	
— 36·4	Unverändert. 37·1	Exkoriationen gerötet. 37·0	Knötchen 1 *mm*, Saum 2 *mm* breit. 37·1	— 36·9
Rechts Rötung, links noch keine Reaktion.	Papeln, rechts 3, links 1 *mm* durchmessend, zarter Saum. Erstinjektion von 1 cm^3 Diphtherieserum. 37·0	Von nun an verläuft die Impfreaktion links wie die weiter beschriebene rechte, nur ohne Bildung von Nebenpocken. 37·0	Graues, saftiges Plateau, 5 *mm* durchmessend. 38·0	Aula 2 *mm* breit. 37·4
— 37·5	3 *mm* durchmessend, kaum erhaben. Erstinjektion von 1 cm^3 Diphtherieserum. 37·5	Schmaler Saum. 37·2	Plateau, 6 *mm* durchmessend, grau, saftig, Saum 1—2 *mm*, in eine leicht gerötete Umgebung übergehend. 38·7	Geringe Infiltration des Untergrundes. 37·3

Nummer	8. Tag	9. Tag	10. Tag	11. Tag
I	Papille 3 *mm*. Saftig, grau, leicht gedellt. Saum 4 *mm*. 37·4	Papille 4—5 *mm*, Saum 7—10 *mm*. 37·6	Saum 20 *mm*, zart gerötet. 37·2	Graue, saftige, gedellte Papillen Durchmesser 10 *mm*: Area 20—25 *mm* breit. 38·6
II	Aula etwas breiter, beginnende Infiltration. 39·2	— 39·0	Aula 3—6 *mm*, Durchmesser der Papille 10 *mm*; gedellt. 38·8	Papille 10—12 *mm* durchmessend, grauweiß, saftig, Zentrum grünlich Area 10—15 *mm*. 38·0
III	Etwas stärker erhaben, Aula röter. 37·6	Papille 10 *mm* Aula 2 *mm*; die Unterlage infiltriert. 37·4	Aula 2—3 *mm* breit. 37·6	Area 20 *mm*, hochrot, fast erysipelatös; die Impfstelle teilweise verkrustet (aufgekratzt?). 38·2
IV	Durchmesser der leicht gedellten Papille 3 *mm*, der gezackten Aula 4—8 *mm*. 36·9	— 37·3	Gedellte Papillen, zirka 6 *mm* durchmessend, welche noch den Impfkratzeffekt tragen, 3—5 *mm* breiter intensiv roter Hof und eine 20 *mm* breite, ganz zarte Area. 37·6	Hochrote Area, 2—3 *cm* breit: nahe einer Papille 2 *mm* breite Nebenpocken. M 37·6
V	Pusteln 3 *mm*, Saum 3—5 *mm* breit. 37·1	Wie IV. 37·2	Wie IV. 38·6	Pusteln 10 *mm* durchmessend, in ihrer Nähe zahlreiche hanfkorngroße Papeln; Area hochrot, 3 *cm* breit. M 37·3
VI	Pilzartig vorspringend, grau, gedellt, 1 *cm* durchmessend; Saum zirka 3 *mm*. Keine Infiltration des Untergrundes. 37·3	Beginnende Infiltration. 37·6	Pustel, 12 *mm* durchmessend, zackiger roter Hof, 3—7 *mm* breit; außerhalb ganz zarte, nicht abgegrenzte Hyperämie. 38·8	Pustel 15 *mm* durchmessend. Ränder grau, saftig, Mitte trockener. Hochrote 1 *cm*, und blässere 2 *cm* breite Area, auf ihr eine Anzahl kleinster Nebenoocken. M Am Unterarme lokale Serumreaktion. 38·2
VII	Gedellte Papille, 1 *cm* durchmessend, Hof 1 *cm* breit, unscharf begrenzt. 38·3	Areola 1 *cm*. 39·1	Hochrote Area 2—3 *cm*, ebensoweit tiefes Infiltrat; am Unterarme lokale Serumreaktion. 37·6	Pustel, 1 ½ *cm* durchmessend, Mitte bräunlich. Area 3 *cm* breit, in der Mitte abgeblaßt. Mehrere Nebenbläschen. M 37·6

12. Tag	13. Tag	14. Tag	15. Tag	Weiterer Verlauf
Decke der Pustel verdünnt, vorgewölbt. Innere Area 10—15 *mm*, intensiv hochrot, äußere 10 *mm*, blässer. M 37·7	Tiefes Infiltrat; innere Area 2 *cm* breit, hämorrhagisch, äußere 1 *cm*, undeutlich. 38·6	Durchmesser der Pusteln 10 bis 12 *mm*, Krusten. Äußerer Hof ganz undeutlich. 38·5	— 38·0	16. Tag. Krustig-geschwüriger Zerfall; Kind entlassen.
Area 20 *mm*, blässer, tiefes Infiltrat. M 39·3	Bläschen noch nicht offen, aber stärker gedellt. Plötzlicher Fieberabfall unter Schweißausbruch. 37·4	Die Pustel geöffnet, in einen Krater verwandelt, bräunlicher Hof. 37·0	Hart, trocken. 37·0	18. Tag. Kruste, herum verwaschene Röte, leichte Schuppung, geringes Infiltrat.
Area etwas größer, blässer. M 37·4	Papille, 1 *cm* durchmessend, verkrustet, innere Area rot, 3 bis 12 *mm* breit, äußere 10—20 *mm* blaß; daselbst 3 kleine verkrustete Bläschen mit eigenen roten Höfen. 37·3	Aus der Spitalsbehandlung entlassen; während der Zeit des Impfprozesses entstand wechselnde Sekretion aus der inzidierten Drüse, daher ist die Temperatur mit Ausnahme des Anstieges am 10. Impftage nicht verwertbar.		
Pustel in der Mitte bräunlich, 1 *cm* durchmessend; Area abgeblaßt, nur die Randpartien röter. 37·5	Äußere Area nur noch angedeutet. 37·4	— 37·3	Pusteln im Eintrocknen. 37·1	—
Area breiter, ihre Mitte abgeblaßt; die Nebenpocken 1—2 *mm* durchmessend, saftig, grau. 37·1	Wie IV. Die Nebenpusteln nicht mehr saftig, sondern gedellt, graugelblich. 37·0	— 37·0	— 38·8	—
Pustel trockener, äußere Area fast verschwunden; 6—10 graue Nebenpocken mit selbständigen roten Höfchen. 38·1	Großes verkrustendes Geschwür; die größte Nebenpocke 2 *mm* durchmessend, grau-saftig, genabelt, die anderen klein, teilweise geöffnet. 37·6	Nebenpocken gelblich, die größte und mehrere andere in Eintrocknung begriffen. 37·1	Alle Bläschen im Eintrocknen. 37·0	18. Tag. Krustige Krater, braunrötliche Höfe um die Pocken und an Stelle der Nebenpocken.
Äußere Area fast verschwunden, auf der Pocke eine Kruste; klare Nebenbläschen. 37·5	Tiefer Krater, nur eine Nebenpocke erhalten, gelblichgrau. 37·5	Krater mit bräunlichrotem Hofe; die eine Nebenpustel gelblich, mit rotem Hofe. 37·4	Die kleine Pustel auch in einen Krater verwandelt. 37·0	18. Tag. Krustiger Krater, Umgebung bräunlichrot, schuppend; noch geringes Infiltrat des Unterhautzellgewebes. —

Nummer	Name, Alter, Gesundheitszustand	Tag der Impfung, Methode	2. Tag (24 Stunden nach der Impfung)
VIII	Steinwender Hans, 5 Jahre, kräftig, Spitalsaufenthalt 12./11. bis 24./12; leichter Scharlach. In den letzten 10 Tagen vor der Impfung einmal 38·0, sonst fieberfrei.	Erstimpfung 26./11. Wie IV. Alle 3 Impfstellen erfolgreich. 37·6	Exkoriationen. 37·1
IX	Wittmann Marie, 7 Jahre, mittelkräftig; Spitalsaufenthalt 14./4. bis 21./5. wegen leichten Scharlachs und Stomatitis; zur Zeit der Impfung noch nicht fieberfrei; Temperatur auch weiterhin öfters subfebril.	Revakzination 20./4. Erste Impfung vor unbekannter Zeit (Impfnarben). Eine Impfstelle, skarifiziert. 38·0	Zarte Rötung. 37·6
X	Köstler Franz, 16 Monate, mittelkräftig; Spitalsaufenthalt 9./4. bis 6./5.; 4 Tage vor der Impfung fiebertrei.	Erstvakzination 20./4. Eine Impfstelle wie IX. 37·5	Zart gerötet. 37·7
XI	Balzer Paula, 14 Jahre, kräftig; im Spitale 13./4.—20. 6. wegen schweren Scharlachs. Zur Zeit der Impfung und während der Impfreaktion hohes Fieber durch Scharlach und Serumkrankheit, daher die Temperatur nicht verwertbar. Vielleicht hat das hohe Fieber die Impfreaktion abgeschwächt und verzögert.	Revakzination 20./4. Erste Impfung vor zirka 10 Jahren. Eine Impfstelle wie IX.	Fast blaß.
XII	Baumgartner Hilda, 11 Jahre; Spitalsaufenthalt 9./3.—10./4. wegen leichten Scharlachs; 9 Tage vor der Impfung fieberfrei.	Revakzination 18./3. (Erste Impfung zu unbekannter Zeit.) Zwei Skarifikationen am linken Arme. 36·8	— 37·1
XIII	Zavijačič Franz, 7 Jahre; Spitalsaufenthalt 18./11.—9./12. wegen Conjunctivitis ekzematosa. Axillartemperatur schwankte zwischen 36·9 und 37·4.	Revakzination 26./11. An jedem Arme eine Skarifikation. Links mit Bauerscher, rechts mit staatlicher Lymphe. 37·0	Links: gerötet, erhaben. Rechts: Kratzeffekt ohne Reaktion. 37·0
XIV	Neubauer Franz, 8 Jahre; Spitalsaufenthalt 26./10.—7./12. wegen leichten Scharlachs; in den letzten 14 Tagen Temperatur zwischen 36·8 und 37·4.	Revakzination 12./11. An jedem Arme eine Skarifikation. Staatlicher Impfstoff. 37·3	Links: — Rechts: gerötet? 37·0
XV	Gruber Johanna, 8 Jahre; Spitalsaufenthalt 27./10.—6./12. wegen mittelschweren Scharlachs; letzte Woche fieberfrei.	12./11. Wie XIV. 37·0	Links: Juckreiz; leichte Rötung und Schwellung. Rechts keine Reaktion. 37·0

3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
Dieselben gerötet.	Erhaben.	Papeln, Saum 1 *mm* breit.	Längliche Papeln 2:4 *mm*, Saum zackig 2—4 *mm*.	Papille 3 : 6 Saum 2—5 *mm*.
37·2	37·3	36·9	37·0	37·3
Papel.	—	Beginnendes Bläschen mit rotem Hofe, 3 *mm* durchmessend.	Etwas größer.	—
37·4	37·2	37·1	37·4	37·2
Gerötet, eben tastbar.	Knötchen, 1 *mm* durchmessend, roter Saum.	BlässeresPlateau, 1—2 *mm* Saum.	3:4 *mm* stark erhabenes Plateau.	Saum zackig, 2—4 *mm* breit.
37·6	37·3	37·4	37·3	37·4
—	Knötchen, 1 *mm* durchmessend, hellerer Hof.	Juckreiz. Knötchen 2 *mm*, roter Saum.	—	Knötchen 3 *mm*, Saum 2 *mm*.
Gerötete Papel. Juckreiz.	Kleine Bläschen.	Vollkommenes Bläschen mit rotem Saum und blässerer Areola.	Area hochrot, 2 *cm* breit.	Bläschen größer.
36·7	36·8	37·3	37·1	37·0
Gerötet.	Papel.	Papille 2:4 *mm*. Papille 2:2 *mm*.	Bleibt in derselben Ausdehnung 2:4; Papel 4:8 *mm*, zackige 4—8 *mm* breite, rote Areola.	(Rechter Arm) Area 1—2 *cm* breit.
37·1	37·3	37·4	37·4	37·3
Links: Gerötet. Rechts: Bläschen.	Rotes Knötchen. Juckreiz, zarter Hof.	Hof 1 *cm* breit.	—	Links: Pustel, Area 1 *cm* breit, geringes Infiltrat. Rechts: Area 2 *cm* breit, tiefes Infiltrat.
37·3	37·4	37·3	38·4	37·4
—	Kleines Bläschen.	—	Bläschen mit starkem Hofe.	Tiefes Infiltrat, Area. M
37·1	37·1	37·7	37·2	37·6

Nummer	8. Tag	9. Tag	10. Tag	11. Tag
VIII	Aula 3—8 *mm.* 38·4	Papillen saftig, in der Mitte längliche Delle mit der Exkoriation; ganz zarte, 2 *cm* breite Area. 38·3	Papillen, 10 *mm* durchmessend, Area hochrot, 2—3 *cm* breit. 38·6	Area noch größer, geringe Schwellung der Axill.-Drüsen. **M** 38·6
IX	Papille, 3 *mm* durchmessend; Areola 5—8 *mm* breit, lebhaft rot. 37·2	— 37·2	Papille, 4 *mm* durchmessend, gedellt; Area 1 *cm* breit. 37·2	Saftige, 8 *mm* durchmessende Papille, hochroter Hof 2—5 *mm* breit, zarte Area 1—2 *cm* breit. **M** 37·6
X	Papille, 5 *mm* durchmessend, Saum 3—6 *mm* breit. 37·6	Genabelte Papille 7 *mm* durchmessend; Area erysipelatös, 1 *cm* breit. 38·5	Papille saftig, stark gedellt, sonst wie gestern. **M** 38·3	Kruste; bräunlichroter, 1 *cm* breiter Hof an Stelle der Area; tiefe Infiltration. 37·8
XI	—	Papille 6 *mm*, Aula dunkelrot, 2—3 *mm.*	Ebenso.	Etwas größer, keine Area.
XII	Area größer. 36·9	Äußere Area, 20:10 *cm* ausgedehnt. 37·2	Pusteln trockener, innere Areola braunrot; die äußere reicht bis zum Ellenbogen, ist aber blässer als gestern; Infiltration. **M** 37·0	— 37·0
XIII	Papille, 1 *cm* durchmessend, gedellt; Area zackig, 2—3 *cm* breit. 37·0	Area 3 *cm* breit, aber blässer. **M** 37·0	Gedellte Pustel mit braunrötlicher Umgebung (innere Areola); die äußere Ara verschwunden. 37·1	— 37·0
XIV	Geschwür 8:12 *mm*, Area 3 *cm* breit, tiefes Infiltrat. **M** 37·4	Area blässer. 37·6	Noch stark infiltriert. 37·3	— 36·9
XV	Area, kleine hämorrhagische Blase. 37·4	Trockener, Infiltrat geringer. 37·2	— 37·0	Kruste. 37·1

12. Tag	13. Tag	14. Tag	15. Tag	Weiterer Verlauf
—	Krater. Geschwüre, 1 *cm* breiter, dunkelroter Hof, Infiltration des Untergrundes.	Area undeutlich. Infiltration geringer.	—	
37·7	37·4	37·0	37·0	
Pustel hellgelb, eitrig mit borkiger Delle; Area abgeblaßt.	dunkelroter Hof. Kruste.	—	Erhabene Kruste auf gerötetem Grunde.	—
37·8	37·7	37·7	37·4	
Kruste.	Infiltration geringer.	—	—	—
37·6	37·4	37·3	37·2	
Gelbgraue Papille, 8 *mm* durchmessend; Areola braunrot, 2—4 *mm* breit.	Unverändert.	Unverändert.	Trockener.	—
Flaches Geschwür. Innere Areola braunrot, äußere verschwunden.	—	Geschwür besteht noch. Innere Areola livid.	—	20. Tag. Geschwüre verheilt. Nochmals Vakzination. (XXXVI)
36·8	37·0			
—	Rechts: krustige Fläche mit rotem Hofe.	Die Impfstelle des linken Armes zeigt keine weitere Entwicklung; eine bräunliche Papel, die nach einiger Zeit wieder verschwindet.		
37·3	37·2	37·4		
Kruste ohne Hof.	—	Gewichtsabnahme um 800 *g* während des Vakzinefiebers.		
37·2	37·0	36·9		
—	—	—	—	—
37·1	37·2	37·0		

Nummer	Name, Alter, Gesundheitszustand	Tag der Impfung, Methode	2. Tag (24 Stunden nach der Impfung)
XVI	Kamin če k Marie, 11 Jahre; Spitalsaufenthalt 28./10.—8./12. wegen leichten Scharlachs; fieberfrei seit 12 Tagen.	12./11. Wie XIV.	Links: Rötung. Rechts: Rötung.
		36·8	37·2
XVII	Spindler Marie, $4^1/_2$ Jahre; kräftig, leichter Scharlach, Diphtherie, 5 Tage vor der Impfung fieberfrei; eine Woche nach der Impfung fieberhafte Bronchitis.	Revakzination 12./11. Wie XIV.	Links: gerötet, Rechts: flache Papel mit rotem Hofe, wie ein frischer Flohstich.
		37·0	37·1
XVIII	Zippert Karl, 9 Jahre, kräftig; leichte Scharlach-Nephritis. 12 Tage vor der Impfung fieberfrei; seit 2 Tagen eiweißfrei; kein Wiederauftreten von Serumalbumin während der Impfreaktion.	12./11. Wie XIV.	Links: Rötung Rechts: flache Papel.
		36·9	36·7
XIX	Dr. Schick, 26 Jahre, gesund.	Revakzination 18./3. (Lymphe Dr. Bauer.) Letzte Impfung vor zirka 8 Jahren.	Juckreiz.
XX	Köstner Johann, 14 Jahre.	6./4. Letzte Impfung vor 6 Jahren.	2 *mm* breite Rötung.
XXI	Jenšik Marie, 9 Jahre.	18./3.	Fast nichts.
XXII	Heidenreich Hermine, 12 Jahre.	12./11.	—
XXIII	Twerdy Franz	18./3.	Geröteter Kratzeffekt.
XXIV	Peter Friedrich, $10^1/_2$ Jahre.	26./11.	Rötung, abends Juckreiz. Gerötete juckende Papel.
XXV	Slaniga Fritz, 3 Jahre.	12./11.	Leicht gerötet.
XXVI	Kočička, 7 Jahre.	20./4.	Bräunlichrote Papel 2 *mm* durchmessend. Kontrolle nicht mehr sichtbar.
XXVII	Griesler Franz, 12 Jahre.	18./3.	Bräunlichrote Papel. Kontrolle nicht mehr sichtb.

3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
Papel.	Papel mit rotem Hofe, Juckreiz.	Bläschen, erysipelatös rote Area 3 *cm* breit.	Graue, saftige Pustel 4:5 *mm*, 4—5 *cm* breite Area.	Blässer M
Papel.	Papel mit rotem Hofe, Juckreiz.	Blass, Area $1^1/_2$ *cm* breit.	Blase teilweise offen, Area $2^1/_2$ *cm* breit.	Area größer als gestern.
36·9	37·0	37·4	37·2	36·8
Papel. Bläschen.	Trockene Papel, Infiltration der Umgebung.	Trockene Papel, die sich nicht weiter ausbildet. Area, 3 *cm* durchmessend, starke Infiltration.	Noch stärkerere Erysipelatöse Area. M	Trockener, Infiltration besteht noch.
37·0	37·4	37·5	37·4	37·3
Rötung und Schwellung.	Juckreiz, Bläschen, Areola.	Starke Schwellung und Area.	Schwellung noch stärker, Blase teilweise geöffnet. M	Area abgeblaßt. Infiltration geringer, reichliche Sekretion.
36·7	36·9	37·8	37·2	37·3
Geringe Rötung.	—	Bläschen auf braunroter Unterlage.	Zarte Area, starker Juckreiz. M	—
3 *mm* durchmessend.	Bräunlichrot.	Undeutliches Bläschen mit rotem Hofe.	Größerer Hof, andauernder Juckreiz, Durchmesser 4-6 *mm*. < >	Trockener.
Leicht gerötet.	Papel, Kratzeffekt, undeutliche Bläschen.	< Bläschen.	Unverändert >	Trockener.
Leicht gerötet.	Papel.	< Bläschen. >	Trockener.	Blaßrotbraun, trocken.
Undeutliches Bläschen.	Papel.	< Papel mit Bläschen > zirka 2 *mm* durchmessend.	Unverändert.	—
—	< Undeutliches > Bläschen.	< Blase mit Hof. >	—	Kruste.
Ebenso.	< Braunrote Papel > mit Spur von Bläschenbildung.	Trockener.	Bläschen fast trocken, ohne roten Hof.	—
—	< Blaßrotes Knötchen. >	Braun, trocken.	Kaum tastbar.	—
—	< Rote Papel > 2 *mm* durchmessend.	Bräunliche Papel.	Kaum tastbar.	—

Nummer	8. Tag	9. Tag	10. Tag	11. Tag
XVI	Area undeutlicher.	—	Geschwür, geringe Area, kein Infiltrat.	—
	37·0	36·9	36·9	
XVII	Pigmentiert.	—	—	Kruste mit braunem Hofe.
XVIII	Hämorrhagische Kruste.	—	Trockene Kruste, keine Infiltration.	Kruste; noch einige rote Flecke in der Nähe.
	37·1	37·3	37·2	37·3
XIX	Bläschen noch gefüllt.	Kruste, Rötung.	—	—
XX	—	Kruste.	—	—
XXI	—	Kruste, Rötung.	—	—
XXII	—	Kruste, Rötung,	—	—
XXIII	—	Ganz trocken und klein.	—	—
XXIV	—	—	—	—
XXV	—	—	—	—
XXVI	—	Undeutliche braune Stelle.	—	—
XXVII	Fast verschwunden.	—	—	—

12. Tag	13. Tag	14. Tag	15. Tag	Weiterer Verlauf
Kruste	—			
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
37·3	37·5			
Hartes, krustiges Knötchen.	—	—	—	—
—	Kruste mit lividem Hofe.	—	—	—
Braunrot, fast eben.	—	—	—	—
Krustig, blaßrot.	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—

Nummer	Name, Alter,	Tag der Impfung, Methode	2. Tag (24 Stunden nach der Impfung)
XXVIII	Polinek Rudolf, 7 Jahre.	20./4.	Kaum sichtbar.
XXIX	Polinek Otto, 5 Jahre.	18./3.	Rot, leicht erhaben.
XXX	Kronweger Marie, 6 Jahre.	18./3.	Impfstiche und Kontrolle gerötet, die erstere leicht erhaben.
XXXI	Feninger Theresia, 12 Jahre.	20./4.	Papel, Bläschen, zarte Areola.
XXXII	Strobl Julius, 12 Jahre.	12./11. Erste Impfung in früher Kindheit, zweite vor 5 Monaten. Links: nach $^{1}/_{2}$ Tag Jucken. Rechts:	Impfstelle und Kontrollstelle (einfacher Kratzeffekt) leicht gerötet.
XXXIII	Dr. Schick, 26 Jahre; letzte Impfung vor 19 Tagen (Nr. XIX).	6./4.	Fast blaß, Juckreiz.
XXXIV	Bittner Wilhelm, 8 Jahre.	6./4.	Bräunlichrot, leicht erhaben.
XXXV	Hitzky Alfred, $4^{1}/_{2}$ Jahre.	18./3.	—
XXXVI	Baumgartner Hilda, letzte Impfung von 19 Tagen (Nr. XII).	6./4.	< Deutlich erhaben und gerötet. >
XXXVIII	Erdhart Max, $3^{3}/_{4}$ Jahre.	6./4. Abends Juckreiz.	< leichte Rötung. >
XXXVI	Koutrny Hermann, $5^{3}/_{4}$ Jahre.	18./3.	Kratzeffekt, der ohne Eintritt von Rötung und Schwelluug wieder nach einigen Tagen verschwindet.
XXXI	Frantik Franz, 9 Jahre.	Revakzination 13./3. 6./4.	
XXXX	Manhal Josefa, 8 Jahre.	20./4.	,,
XLI	Prager Josefine, 7 Jahre.	20./4.	,,
XLII	Prager Max, 13 Jahre.	20./4.	,,
XLIII	Zippert Anton, 13 Jahre.	12./11.	,,

3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag
Leicht gerötet.	< Papel. >	Trockener.	Bräunlich, fast eben.	—
< deutliche Papel.	>	Braunrot, trocken.	—	—
< Papel, 2 *mm* durchmessend, Kontrolle 0.	>	Bräunlichrot.	Braun, trocken.	—
Volle Blase, starke Area. M	Trocken, reifer als gestern.	Gelbes, reifes Bläschen ohne Hof.	Trockene Kruste ohne Hof.	Kruste. abgefallen, braun.
< Rotes Knötchen > 4 *mm* durchmessend. Kontrolle blaß, kaum sichtbar.	—	—	—	—
< Juckreiz. >	Leicht bräunlicher Kratzeffekt, Kontrolle blaß.	—	—	Nur mehr Kratzeffekt.
< >	Kleiner.	Trocken, bräunlich.	—	—
< Impfstelle zart > bräunlichrot, Kontrolle kaum sichtbar.	—	Verschwunden.	—	—
Blaß.	—	—	—	—
Blaß.	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—
—	—	—	—	—

Areakurve der Revakzination.

Die Areakurve ist die einzige Funktion, die einen übersichtlichen Vergleich aller Revakzinationen mit der Erstvakzination erlaubt. Alle übrigen Messungen lassen uns hier im Stiche, speziell die Temperaturmessung, da, wie wir später genauer ausführen werden, die meisten Formen der Revakzination ohne Fieber verlaufen.

Die Versuchsreihe Mai bis November 1903 hatte soviel bewiesen, daß die Reaktionszeit der Revakzination gegenüber der Erstvakzination verkürzt ist. Die charakteristische Form der Areakurve, welche wir bei der Erstvakzination kennen lernten, der zuerst langsame Anstieg in der Aulaperiode mit dem plötzlichen steilen Berg der Areaperiode könnte nun bei der Revakzination in sehr verschiedener Weise modifiziert sein: es könnte die Verkürzung bloß die Aulaperiode treffen oder es könnte Aula- und Areaperiode gleichmäßig modifiziert sein, so daß entsprechend der Abkürzung lauter ähnliche, kleinere Figuren entstehen.

Die Versuchsreihe, welche Mai bis Juli 1905 auf der Scharlachabteilung ausgeführt wurde, lehrt, daß die Formen der Revakzination noch mannigfaltiger sind.

Versuchsreihen Mai bis Juli 1905.

Dr. v. P. Revakzination am 27./5.: je eine Impfstelle an der Innenseite beider Vorderarme.

Linke Impfstelle: nach 5 Stunden Juckreiz; nach 7 Stunden urtikariell abblassende Papel von 5 *mm* Durchmesser; nach 25 Stunden Rötung 12 : 15 *mm*, in der Mitte eine eitrig-krustige Papel von 2 *mm* Breite. Von 30 Stunden ab Involution. 48 Stunden: Kruste 2 : 3 *mm*, auf einer kaum erhabenen, 4 : 4 großen Rötung. Am 6. Tage ist nur mehr das Zentrum 2 : 3 gerötet, am 8. findet sich eine bräunliche Exkoriation; am 21. Tage läßt sich die Impfstelle nur noch durch leichte Pigmentierung erkennen.

Rechte Impfstelle: nach 7 Stunden gerötet, nicht tastbar; nach 25 Stunden Rötung 4 : 5 *mm*, Zentrum hochrot 2 *mm*; kein Juckreiz. 48 Stunden: geringer Juckreiz. 4. Tag: Papel und Hof etwas größer, vom 5. Tage ab Involution. 7. Tag: roter Fleck. 21. Tag: pigmentierte Stelle.

Nachimpfung am 8. Tage. Impfstellen am l. und r. Unterarm.

Linke Impfstelle: nach 5 Stunden flache Papel 6 : 6; nach 17 Stunden wenig erhabene, urtikariell abblassende, unscharf begrenzte Papel 15 : 10; nach 48 Stunden ist nur das Zentrum deutlich erhaben 3 : 3, der Hof fast verschwunden. 4. Tag: braunrote, erhabene harte Papel 3 : 3, die nunmehr kleiner und blässer wird, am 9. Tage nicht mehr tastbar, am 14. nur als Pigmentfleckchen sichtbar ist.

Rechte Impfstelle: nach 17 Stunden flache rote Papel 4 : 4; sie ist nach 48 Stunden in der Größe unverändert, aber deutlich braunrot, bildet sich wie die linke zurück.

Nachimpfung am 16. Tage. Impfstellen wie früher. Rechts keine Haftung: Kratzeffekt bleibt reaktionslos, verschwindet am 6. Tage. Links: nach 24 Stunden Rötung zirka 15 : 10, 48 Stunden: braunrote, erhabene Papel zirka 4 : 5, allmähliche Involution.

Nachimpfung am 23. Tage. Innenseite des l. Unterarmes, 2 Impfstellen, 2 Kontrollstellen.

Nach 5½ Stunden sind alle 4 Stellen gleich. Die Impfstellen sind nach 12 Stunden zu einer Rötung von etwa 15 : 20 entwickelt, nach 20 Stunden kleiner, machen die gewöhnliche Involution durch; am 8. Tage sind sie kleine Pigmentierungen mit zarter Schuppe. Die Kontrollstellen bleiben als reaktionslose Kratzeffekte durch 3 Tage, sind am 7. noch durch eine ganz minimale Pigmentierung erkennbar.

Nachimpfung am 30. Tage (l. Unterarm, Impfstelle und Kontrolle). Analoge Evolution der Rötung; Maximum 22—24 Stunden post vakz. 8 : 18 *mm*, danach Involution. Kontrolle reaktionslos.

Nachimpfung am 37. Tage (wie das vorige Mal). Maximum 10—20 Stunden post vakz. 15 : 6 *mm*.

Zusammenfassung:

Dr. v. P. vielfach vorgeimpft, reagiert bei 6 Impfungen, welche gleichzeitig und mit derselben Lymphe ausgeführt wurden wie die Impfungen der Kinder, auf eine von diesen verschiedene Weise, die sich aber bei allen seinen Impfungen wiederholt:

Schon nach einigen Stunden tritt Rötung ein, die bald als flache urtikariell abblassende Papel tastbar wird, nach 12—24 Stunden mit 10—20 *mm* Durchmesser den Höhepunkt ihrer Flächenausdehnung erreicht und danach zurückgeht, indem das Zentrum stärker hervortritt, die Peripherie abblaßt. Das Zentrum wird bräunlich, kleiner; am 7.—9. Tage ist die Stelle nicht mehr tastbar, aber noch längere Zeit als Pigmentierung zu erkennen.

An der Innenseite des rechten Unterarmes kommt es zu keiner größeren Ausdehnung der Papeln, zu keiner deutlichen Hofbildung wie links; der Beginn der Involution ist nicht deutlich festzustellen (bei der Impfung vom 27./5. anscheinend erst am 5., bei der nächsten Nachimpfung am 3. Tage).

2. Sedlaczek Johann, 12 Jahre. Erstimpfung in der ersten Kindheit. Zweitimpfung 27./5. 1905 an zwei Stellen des linken Unterarmes.

Nach 24 Stunden unsichere Rötung der Kratzer.

3. Tag (48 Stunden): Juckreiz; dunkelrote, nicht urtikariell abblassende Papeln, zirka 5 : 4 *mm* breit.

4. Tag. Starke Papeln 10 : 16, 15 : 10 *mm* breit.

5. Tag. Dunkelrote harte Papeln ohne Bläschenbildung.

6. Tag. Gemeinsame Area, 40 : 50 *mm* breit, um die unveränderten Papeln.

7. Tag. Area dunkelrot.

8. Tag. Trockene Borken auf infiltrierter Unterlage, die Areola verblaßt.

9. Tag. Krusten mit undeutlichen Resten der Areola.

15. Tag. Eine Kruste 4 : 4 *mm*, die andere abgefallen.

21. Tag. Eine Kruste besteht noch; undeutliche umgebende Pigmentierung

3. Wiesner Adele, 9 Jahre, klein, mager. Erstimpfung in der Kindheit, Zweitimpfung an zwei Stellen am l. Oberrame. 27./5. 1905.

2. Tag. Kratzer vielleicht ein wenig gerötet.

3. Tag. Seit heute Juckreiz. Kaum erhabene Papel zirka. 4 : 4, mit gelblicher Kruste, von zarter Rötung umgeben (zirka 15 : 12). 37·3.

4. Tag. Area 20 : 35. Gelbliches Zentrum 2 . 3 *mm*. 37·4.

5. Tag. Area fleckig 20 : 35. Zentral genabelte, gelbliche Bläschen zirka 5 : 4. Lymphangoitische Streifen gegen die Achselhöhle zu, wo 2 bohnengroße Drüsen tastbar sind. Nachmittags Fieber (38°).

6. Tag. Bläschen trockener, 5 : 4. Area zart, sehr ausgedehnt, 80 : 100 *mm*. 37·4.

7. Tag. Blasen gelb, teilweise eröffnet. Area kleiner. Infiltration. 37·2.
8. Tag. Blasen 8 : 10 *mm*, Area im Abblassen. 37·0.
9. Tag. Pusteln 10 : 10, Areareste.
11. Tag. Verkrustung, von rötlichbraunen Höfen umgeben.
14. Tag. Trockene Krusten, die am 18. Tage abgefallen sind.
21. Tag. Sekundäre Krusten, die Umgebung zart schuppend.

4. Duneitz Karl, 10 Jahre, kräftig, in der ersten Jugend geimpft. 27./5. 1905. Zwei Impfstellen am l. Oberarm.

2. Tag. Kratzeffekt unsicher gerötet.
3. Tag. Seit morgens Juckzeiz. Deutlich erhabene, auf Druck urtikariell abblassende Papeln 5 : 5; die Umgebung durch Kratzen gerötet.
4. Tag. Urtikariell abblassende Papel 10 : 12.
5. Tag. Papel 10 : 15, in der Mitte eine 3 : 3 *mm* breite gelbliche Stelle.
6. Tag. Diese Stelle bräunlichgelb, von großer Areola 30 : 30 umgeben. Temp. 36·8.
7. Tag. Blase mit bräunlicher Decke, Areola blässer.
8. Tag. Bläschen geöffnet, sezernierend; Areola im Abblassen 25 : 30.
9. Tag. Krusten mit braunroten Höfen.
11. Tag. Flache Geschwürchen.
14. Tag. Krusten (neugebildet).
21. Tag. Krusten wieder abgekratzt, Umgebung pigmentiert. Keine deutliche Temperatursteigerung durch die Impfung (nicht über 37·5).

5. Navratil Josef, 10 Jahre, mittelkräftig, mager. Erstimpfung in frühester Jugend. Zweitimpfung am 27./5., 3 Impfstellen am l. Oberarme.

2. Tag. Reaktionslose Kratzeffekte.
3. Tag. Papeln, zirka 3 *mm* durchmessend, ohne Juckreiz.
4. Tag. Juckreiz, Papeln dunkelrot, Breite 5—10 *mm*.
5. Tag. $^2/_3$ *mm* große Bläschen in der Mitte der 10 : 12 breiten Papeln.
7. Tag. Gelbliche, teilweise geöffnete Bläschen, deren Höfe konfluieren; gemeinsame Area 40 : 60 *mm*; regionäre Drüsenschwellung.
8. Tag. Wohlausgebildete Bläschen. grau 5 : 6, große, erysipelatöse Area, 100 : 150 *mm*.
9. Tag. Blasen 8 10. Area fast abgeblaßt, sehr ausgedehnt (100 : 180 *mm*).
11. Tag. Krusten auf den Blasenresten; Area verschwunden; 10 *mm* breite Höfe.
16. Tag. Zwei Krusten abgefallen, eitrige Grundfläche, eine Kruste besteht noch (6 : 9).
21. Tag. 3 Krusten 4 : 6 von zarter, pigmentierter Rötung umgeben. Temperatur vom 4. bis 14. Tag mit nachmittägigen Erhebungen auf 37·4 bis 37·6.

6. Heurteux Johann, mittelkräftig, 8 Jahre alt.

Zweitimpfung am l. Oberarm; eine Stelle in einer alten Impfnarbe, die andere 2 *cm* außerhalb der Impfnarbe.

2. Tag. Gerötete Kratzer.
3. Tag. Papeln 3 : 3, welche sich allmählich zu Keloiden umbilden. Am 14. Tage sind beide stark erhaben, hellrot, blasenartig, es läßt sich aber keine Flüssigkeit ausdrücken. Die eine 5 : 4, die andere 3 : 3 *mm* breit. Keine Temperatursteigerung.

Nachimpfung am 19. Tag am l. Arm 3 *cm* unterhalb der Impfstellen und am r. Arm, wo eine alte Impfnarbe zu sehen ist. Nach 24 Stunden an beiden Stellen deutlich erhabene Papeln, links 3 : 3, rechts etwas größer 4 : 4; am 4. Tage sind dieselben kleiner und bräunlich.

Zusammenfassung:

Zweitimpfung: Papeln am 3. Tage, die sich nicht weiter ausbilden, nicht mit Areola umgeben, aber zu Keloiden ausgestalten.

Nachimpfung am 9. Tage ergibt sichere Frühreaktion. Die eine, in der alten Impfnarbe angelegte Impfstelle verhält sich nicht verschieden von der außerhalb gelegenen.

7. Auguste Lippert, 4 Jahre. Erstimpfung nach überstandenem leichtem, Scharlach (3 Impfstellen am l. Oberarme) am 27./5. 1905. Zwei Stellen reagieren.

2. Tag. Kratzer ohne Reaktion.

3. Tag. Urtikariell abblassende Papeln ohne Juckreiz, zirka 3 : 4 *mm*.

4. Tag. Pilzartig scharf begrenzte Papeln 3 : 3 *mm* mit rotem 2—3 *mm* breitem, Saume.

5. Tag. Hellgraurote, ovale, regelmäßig begrenzte Papeln 3 : 4, Saum 2—3.

6. Tag. Pilze 5 : 6, Saum 2—3 *mm*.

7. Tag. Rotgraue, genabelte Pilze 6 : 7, Saum 2—3.

8. Tag. Pilze 8 : 9, Saum noch nicht breiter: 1—3 *mm*.

9. Tag. Pilze 8 : 9, Saum 3—8 *mm*. Um die zwei unteren Papillen begnint die Area als undeutliche, fleckige, 15—20 *mm* breite Rötung.

10. Tag. Papillen 10 : 10; sie beginnen in der Mitte zu vertrocknen, Area 60 : 80 *mm* durchmessend.

11. Tag. Papillen 10 : 12, zentral abgetrocknet. Die Area ist verblaßt.

14. Tag. Papillen verborkt, trocken.

16. Tag. Von einer Papille ist die Kruste abgefallen, sie zeigt eitrigen Geschwürsgrund, die 2 anderen zeigen noch einen verkrusteten Deckel.

21. Tag. An der Stelle der abgefallenen Kruste hat sich eine neue, dünne gebildet, die beiden anderen sitzen noch fest.

26. Tag. An allen Stellen sekundäre Krusten, die Umgebung ist nicht pigmentiert.

8. Jelofčan Rosine, 18 Monate. 13./6. 1905.

Erstimpfung an 2 Stellen des l. Oberarmes. Kontrollstelle ohne Impfstoff. Nach 24 Stunden sind die Kratzer gerötet, nach 48 Stunden und am 4. Tage blaß. Nur eine Impfstelle kommt zur Entwicklung, die andere bleibt wie die Kontrolle reaktionslos.

5. Tag. Papel zirka 3 : 3. Nicht, wie gewöhnlich bei Erstimpfungen, scharf begrenzt und blaß, sondern rot, mit gelblicher Kuppe.

6. Tag. Helle, stark erhabene Papel 3 : 4, von einem rotem Saum umgeben (in toto 5 : 6).

7. Tag. 5 : 5, Saum 1 *mm*.

8. Tag. Heller Pilz 6 : 6, Saum 1 *mm*.

9. Tag. 6 : 7, Saum 1—1·5 *mm*.

10. Tag. 8 : 8, Saum 1—3 *mm*.

11. Tag. Pilz 8 : 8, Saum 2—3, von zartrötlicher, 9 *mm* breiter Areola umgeben.

12. Tag. 9 : 9, Saum 2—3, Area 9—10 *mm*.

13. Tag. 10 : 11, Saum 5, Area 15—18 *mm*. (Gesamtausdehnung zirka 50 : 60.)

14. Tag. 11 : 11, Papille dick, gelblich-eitrig, mit braunem Zentrum; bräunlichroter Saum (4—10 *mm*), die Area verschwunden.

14. Tag. Braun, trocken, Umgebung pigmentiert.

Bei Betrachtung der Areolakurven der 8 Impflinge sehen wir auf den ersten Blick, daß hier von einer Einheitlichkeit der Impferfolge, wie wir sie im ersten Teile kennen gelernt hatten, nicht mehr die Rede sein kann.

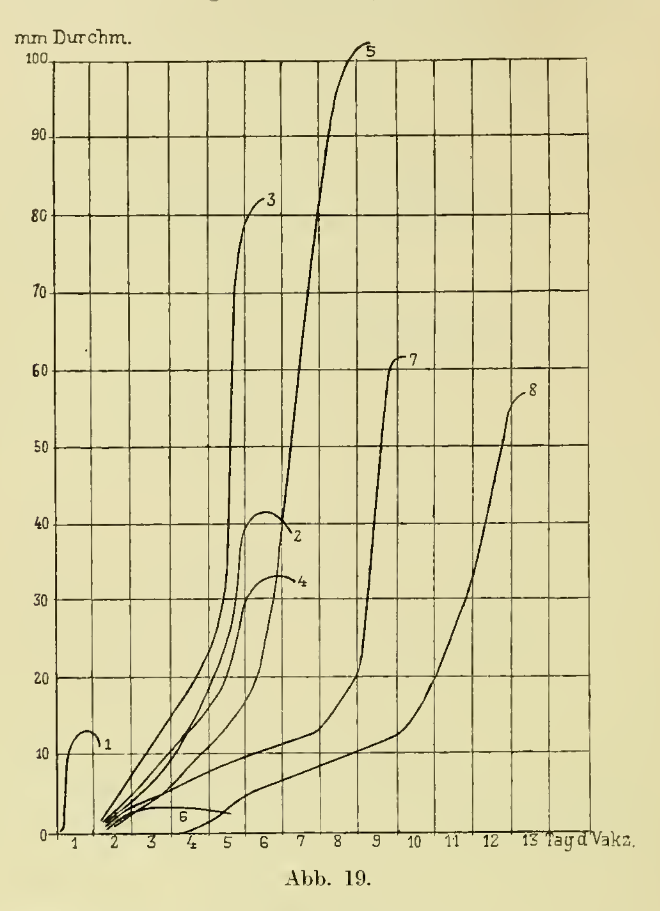


Abb. 19.

Areakurven der Versuchsreihe Mai—Juli 1905.
Nr. 7, 8 Erstvakzinen.
Nr. 2—6 Revakzinen nach langem Intervalle,
Nr. 1 Revakzine nach kurzem Intervalle seit der letzten Impfung.

Von den Erstvakzinen 7 und 8 trennen sich vor allem zwei Reaktionsformen ab: die kleine Kurve 1, die schon am ersten Tage entsteht und ihr Maximum findet, und die Gruppe der Kurven 2—5, die am 5—7. Tag einen steilen Anstieg zeigen.

Fragen wir uns nun, was diesen sichtlich grundlegenden Unterschied machen kann, so müssen wir berücksichtigen, von welchem Individuum die Reaktionen stammen: 1 ist das Bild von 5 Impfungen an mir selbst, die Reaktion eines vielfach und vor kurzer Zeit vorgeimpften Organismus,

die Gruppe 2—5 ist von Kindern gewonnen, die mehrere Jahre nach der Erstimpfung revakziniert wurden. Gleichfalls vor längerer Zeit vorgeimpft war das Kind 6, welches sich in bezug auf den Eintritt der Reaktion an die Gruppe II anschließt; seine Kurve zeigt aber keinen Anstieg, sondern bleibt am Boden kleben.

Der Ausfall der Voruntersuchungen weist also darauf hin, daß wir unser Augenmerk auf das Intervall zwischen erster und Revakzination lenken müssen, um über die Gesetze der Revakzinationserscheinungen Klarheit zu erlangen.

Revakzination nach langem Intervalle.

Die folgende Versuchsreihe unterscheidet sich dadurch von den beiden vorhergehenden, daß nur ungeimpfte oder vor längerer Zeit — mehreren Jahren — vorgeimpfte Kinder unter denselben äußeren Bedingungen gleichzeitig der Vakzination unterzogen wurden. Während in den ersten beiden Reihen alle klinischen Charaktere notiert wurden, wurde hier nur auf die absolute Größe der Reaktion und ihre Tastbarkeit geachtet. Da die Impfung mittels Drehung ausgeführt ist, kann jedes Tastbarwerden als spezifischer Impferfolg angenommen werden.

Im Protokolle bedeutet J den Tag der Impfung, die Zahl den Durchmesser der Rötung in Millimetern, ⌢ daß die Rötung tastbar, ~ daß sie unsicher tastbar war. Die Differenzierung zwischen Papille und Areola ist durch { angedeutet, die obere Zahl danach ist der Durchmesser der Papille, die untere der der Aula beziehungsweise Area. Am Rande rechts ist der Tag notiert, an dem die spezifische Reaktion eintrat, daneben der Tag, an welchem sie das Maximum der Ausdehnung erreichte.

Alle Kinder zeigen spezifische Reaktionen; dort, wo solche bei der ersten Impfung am 10. Oktober ausgeblieben waren, wurden sie durch die Nachimpfung am 15. Oktober hervorgerufen. (S. Tabelle p. 72 und 73.)

Impfungen vom 10.—29. Oktober 1906 (hierzu Abb. 22, 23 und 24).

Am 10. Oktober wurden 17 Rekonvaleszenten der Scharlachabteilung mit Lymphe aus der k. k. Impfstoffgewinnanstalt (älteres Röhrchen, von August 1906) geimpft, alle durch Drehung, an 2 Stellen der Außenseite des rechten Oberarmes.

3 von diesen Kindern, bei welchen innerhalb 5 Tagen keine Reaktion aufgetreten war, sowie 2 neue Kinder wurden am 15. Oktober geimpft. Bei 3 erstgeimpften Kindern (17, 18, 19) wurden hierbei Versuche mit Lymphverdünnungen ausgeführt, welche hier nicht berücksichtigt werden sollen.

Von 44 Insertionsstellen konzentrierter Lymphe blieben 10 ohne Reaktion, und zwar 7 bei Revakzinierten, 3 bei Erstvakzinierten; der Prozentsatz der Fehlimpfungen betrug für Revakzinierte $\frac{7}{32} = 22\%$, bei Erstvakzinierten $\frac{3}{12} = 25\%$, kann mithin nicht von der Beschaffenheit des Impflinges, sondern nur von der Technik abhängig gemacht werden. Bei keinem der Kinder bestand absolute Immunität, denn bei allen kam mindestens eine Impfstelle zur Reaktion.

Nummer	Name	Alter	Zeit seit der Erstimpfung in Jahren	Tage im Oktober 1906																				Eintrittstag	Tag der größten Ausdehnung
				10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.		
				Impfungstag																					
				1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.		
1.	Haubenhofer Just.	12	11	J.	—	—	—	—	J.	1	1	K.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
				J.	—	—	—	—	J.	2	2	3:4	4	3 15	5 23:21	7 30:20	8:7 30:25	8:9 40	10 50:40	11·5 30:25	Blasenbildg.		—	4.	11.
2.	Reisner Josefine	10	9	J.	2	4:3	2·5	6:5	2	2:5	2 trocken		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.	3.—5.
				J.	4	3:2·5	2·5	2	2	2	1													2.	2.
3.	Griso Alois	10	7	J.	K.	—	—	—	J.	K.	K.	K.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
				J.	K.	—	—	—	J.	2	K.	2	4	4:3 7:10	4 8:15	6:5 12	7 15	7 (60:70)	7 15	9:7 13	7 tr., schuppend 16 hämorrh.			5.	10.
4.	Maschek Marie	9½	?	J.	1	3	2·5	2·5	2	2	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3.	3.
				J.	1	3	3·0	2·5	2·5	2	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3.	3.
5.	Detour Franziska	9	8	J.	1	4	2·5	2	2	trocken		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3.	3.
				J.	1	5	3	3	3·5															3.	3.
6.	Spilka Marie	9	?	J.	2	3	3	2	3	2	2 trocken,		braun	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3.	3.
				J.	2	3	3	3	3	3	2													2.	3.
7.	Stabler Franz	9	7	J.	5:3	4	5	2	2	tr.	2 tr.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.	4.
				J.	4:4	5	5	3	3	tr.	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.	3.—4.
8.	Wiesnegger Marie	8	3	J.	2·5	3:2	2	2	2	trocken		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.	2.
				J.	2·5	3:2	2	1·5	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.	2.
9.	Boesbier Friedrich	8	7	J.	K.	6:5	2	2 tr.	K.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3.	3.
				J.	2	3	3	2 tr.	K.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.	3.
10.	Mulka Leopold	7	4	J.	1	3 15:10	3	5:4	3	2	tr.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3.	3.—5.
				J.	1	3:2 5:4	2	2	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3.	3.

11.	Majer Eduard ...	7	4	J.	K.	K.	K.	K.	K.	—	—	—	—	—											
				J.	K.	K.	4	2:5 10:7	— 8:6	3 12:8	wegen varizellenartigen Exanthems entlassen				—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.	spät
12.	Storch Kathi	6	5	J.	4:3	4	3	3	3	2	2	2·5 tr.	—	2 tr.										2.	3.
				J.	4:3	5	3·5	3·5	3	3	3	2·5	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.	3.
13.	Boesbier Amalia..	6	5	J.	K.	2	1·5	1	K.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3.	3.
				J.	K.	3	4	3	4	2·5 20	4:35 20:36	5:4 35:37	6 40:42	7:6 15	7 17:20	7 12	7:8 tr. —	—	—	—	—	—	—	3.	10.
14.	Miklan Franz	4	?	J.	4	5	4	3	3	3 tr.	2 tr.	K.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.	3.
				J.	6:5	5:4	3	2	2	1·5	1	K.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2.	2.
15.	Gilly Aloisia.....	6	Erstvakzinationen	J.	—	—	—	1·5	5	2 5	3·5 7:6	4·5 8	5 10	7 14	8 23	9 26:20	10 20	10:9 35:25	10 20	9 17	11 17	10 17	8 —	5.	15.
				J.	—	—	2	2·5	5	3·5	4 9:7	5 8	6 12	7 12	8 20	10 30	10 50	12 50:60	13 55	13:14 25	13:16 30	15 35	17:16 40:35	4.	15.
16.	Stabler Marie ...	3		J.	K.	K.	2·5	5	3 8	4 15:10	entlassen		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4.	spät
				J.	K.	K.	K.	K.	5	6														6.	
17.	Indra Marie.....	3		J.	—	K.	K.	K.	J.	K.	K.	K.	2	3	3 11	4 10	5 12	entlassen		—	—	—	—	5.	
				J.	K.	1 ?	K.	K.	J.	K.	K.	K.	4	4	3 10	3·5 7	5:4 12							5.	spät
									sowie je 2 Impfungen mit Verdünnungen der Lymphe 1:5, 20, 80, 320, 1280 — alle 10 blieben ohne Reaktion																
18.	Göttlicher Ludw.	1¾		—	—	—	konzentr. Lymphe		J.	—	K.	2·5 4	4 6	5 7	6 7	8 10	8 13	9 18	10 30	12:10 33	13:11 25	13:10 25	18:10 25	4.	12
									J.	—	K.	1·5	2 4	2·5 5	4 6	4 6	6 10	7 15	8 25	10:9 33	11:10 25	10:9 25	10:8 25	4.	
				—	—	—	Verdüng. 1:5		J.	—	K.	K.	3 6	3 6	4 8	5 8	6 12	8 20	9 35	9:10 40	11 35	11 25	9 30	5.	
									J.	—	K.	K.	K.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
				—	—	—	Verdüng. 1:20		J.	—	K.	K.	K.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
									J.	—	K.	K.	2 5	3·5 6	5 10	6 9	6 10	9 25	10 35	10 40	11 40	11 35	10 20	5.	12.
									sowie je 2 Impfungen mit Verdünnung 1:80, 320, 1280 — diese blieben ohne Reaktion																
19.	Kritz Josefine ...	5		—	—	—	konzentr.		J.	—	K.	6:4	2 6	4 9	4·5 8	6 10	7 13	8 13:15	9 26	10·5 50	12 55	15:13 70	15:13 35	4.	14.
									J.	—	K.	K.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
									sowie je 2 Impfungen mit Verdünnungen 1:5, 20, 80, 320, 1280 — alle 10 blieben ohne Reaktion.																

Bei den 5 Erstimpflingen trat die Papel — als erstes sicheres Anzeichen der spezifischen Reaktion — zwischen dem 4. und 6. Tag ein, die Differenzierung am 4. bis 8. Tage, das Maximum der Ausbreitung der Area am 12.—15. Tage.

Bei 4 Wiederimpflingen, welche 4—11 Jahre vorher geimpft waren, trat Pustelbildung ein; das erste Anzeichen der spezifischen Reaktion erschien hiebei am 3.—5. Tage, die Differenzierung am 5.—7. Tage, das Maximum der Area war erreicht am 10.—11. Tage; charakteristisch war, daß hier die Area schon am 6. und 7. Tage einzutreten begann, während ihr Anwachsen bei den Erstimpflingen erst vom 10.—12. Tage an erfolgte.

In allen Fällen, wo die Reaktion klein blieb und nicht zur Pustelbildung führte, erschien die Papel schon am 2.—3. Tage.

Nur in einem Falle war hierbei das Maximum der Reaktion schon am 2. Tage selbst erreicht (Nr. 8), bei den meisten bildete der 3. Tag den Höhepunkt, bei einigen erst der 4.—5.; eine Areabildung trat niemals ein, sondern die Reaktion beschränkte sich auf die Ausbildung von mehr oder minder erhabenen Papeln.

Die Reaktion der beiden Impfstellen desselben Individuums war gewöhnlich gleichartig, die Differenzen im Auftreten und im Maximum betrugen nicht mehr als einen Tag. Bei Nr. 2 und 10 verzögerte sich das Maximum einer Impfstelle um 2 Tage, aber nur bei 13 zeigte sich eine prinzipielle Differenz, in dem von den beiden, am 3. Tage in Reaktion getretenen Impfstellen die eine sich gleich wieder involvierte, während die andere zur Pustelbildung mit beschleunigter Area kam.

Dieser Fall betraf ein 6jähriges Mädchen, das im Alter von 9 Monaten vorgeimpft war. Zweitimpfung am 10./10. an 2 Stellen. Nach 24 Stunden Kratzeffekt, nach 48 Stunden Papeln, 2 und 3 *mm* durchmessend. Die erstere ist am nächsten Tage schon kleiner, am 6. Tage ist nur mehr der Kratzeffekt sichtbar, während die andere anwächst. 6. Tag: Papel 4 *mm*. 7. Tag: Differenzierung: gelbliches Zentrum 2·5 *mm*, von einer hochroten Zone (10 *mm*) umgeben; weiter außen undeutliche Rötung. 8. Tag: Nicht eine gelbliche Papille wie gestern, sondern grau, wie bei einer Erstimpfung. Hochrote Areola 20 : 36. Von dem sehr spärlichen Pustelinhalte werden auf dem eigenen Arm unddem des gleichfalls vorgeimpften Bruders (Nr. 9) Nachimpfungen ausgeführt; eine des letzteren gibt Frühreaktion: nach 24 Stunden Rötung 6 : 6, am 3. Tage Papel 4 *mm*, am 4. Tage Papel 3 *mm*; die übrigen Nachimpfungsstellen bleiben ohne sichere Reaktion.

9. Tag. Graue Pustel mit klarem Inhalte, 5 : 4 *mm*; Area bedeutend größer als gestern, aber in der mittleren Zone abgeblaßt. 4 Abimpfungen auf den Arm des Mädchens und ihres Bruders. Die beiden letzteren sind nach 24 Stunden gerötet ohne Schwellung (unsichere Frühreaktion).

10. Tag. Pustel graugelb, 6 *mm*, Inhalt getrübt. Um die Pustel eine hochrote Zone, der Rest der inneren Area, dann ein Ring von gewöhnlicher Hautfarbe (mittlere Zone), außen ein schmaler, nicht ganz geschlossener Ring, 40 : 47 *mm* durchmessend (äußere Zone).

11. Tag. 7 : 6, Zentrum trocken. Dunkelrote innere Area, 15 *mm*; Reste der äußeren Area, einen Durchmesser von 60 *mm* entsprechend.

12. Tag. Gelbgrau, 7 *mm*. Innere Area 17 : 20, bräunlich.

13. Tag. Trocken 7; braune Area 12 *mm*.

14. Tag. Trockene Kruste 7 : 8.

Interessant war ferner der Ausfall der Wiederimpfung bei Justine Haubenhofer (Nr. 1): 15./10. Impfung an 2 Stellen, nur eine reagiert. 4. Tag: Papel. 6. Tag: Differenzierung mit gleichzeitigem Auftreten einer breiten Areola (15 *mm*). Die Papille ist grau, enthält klare Flüssigkeit. 10. Tag: weißgraue Papille 8 : 9, dunkelrote innere

Area 20 : 30, fleckige äußere 40. Am 11. Tage ist die Area etwas größer 50 : 40, aber abgeblaßt, die Papille noch gewachsen und hämorrhagisch. Statt sich nun zu involvieren, wächst sie, anscheinend durch Kratzen gereizt, immer weiter. 12. Tag: Areareste rotbraun, Blase 12 : 11. 13. Tag: Blase 20 : 16, unter der Kruste viel klares Sekret; die Unterlage infiltriert, 40. 14. Tag: durch Umschläge ist die Blase mazeriert; die Epidermis fehlt auf 20 : 14 *mm*; innerhalb dieser Fläche sieht man die tiefer gehenden, violetten Reste der eigentlichen Pustelbildung 8 : 10 *mm*. Hier hat entweder eine Sekundärinfektion stattgefunden, oder es ist infolge eines Traumas zu übermäßiger Sekretion von Lymphe gekommen. Dafür spricht die klare Flüssigkeit, welche die Blase enthielt.

Vorderhand interessiert uns von den Ergebnissen dieser Versuchsreihe nur der Umstand, daß von 14 Kindern, die nach mehrjährigem Intervalle vakziniert wurden, 4 analog den Fällen 2—5 der vorigen Versuchsreihe reagierten: beschleunigter Anstieg einer starken Areakurve; 10 analog dem Falle 6: minimaler Anstieg, Rückbildung aus dem papulösen Stadium ohne weitere Differenzierung.

1. Reaktionsformen mit beschleunigter Areabildung.

Diese Form zeigt sich am schönsten bei Personen, welche viele Jahre nach der Erstimpfung der Revakzination unterzogen werden. Ich wähle darum einen solchen Fall als Paradigma.

Dr. L., 26 Jahre alt. Erstimpfung in der Kindheit. Revakzination am 7. Juni 1906. Zwei Schabungen an der Innenseite des l. Unterarmes.

2. und 3. Tag. Kleine, leicht gerötete, kaum tastbare Kratzeffekte.

4. Tag. Dunkelrote Papeln 2·5 : 4, 2 : 2 *mm*. Abends Juckreiz.

Die traumatische Reaktion verläuft wie bei der Erstvakzination; das nächste Stadium, das der Latenz, zeigt aber schon eine größere Verschiedenheit: es ist durchschnittlich um einen Tag verkürzt.

Eintritt der Papel am	2.,	3.,	4.,	5.,	6. Tage nach der Vakzination
bei 20 Erstvakzinierten	1	3	**13**	3	1
bei 18 Revakzinierten	4	9	4	1.	

Während somit der Erstimpfling bei Insertion von 1—2 Impfstellen gewöhnlich 3 volle Tage braucht, um die Papel zu produzieren, findet sie sich beim Vorgeimpften meistens schon nach 48 Stunden.

Dr. L. 5. Tag. Papeln 10 : 8, 8 : 6, in der Mitte derselben Andeutung von Papillarbildung, 2 : 2, 2 : 1.

6. Tag. Deutliche Differenzierung: scharf begrenzte, gelbliche Bläschen 2 : 2, 2 : 1·5 durchmessend, sitzen inmitten einer zackigen Areola, 14 : 10, 6 : 5. Der Untergrund ist nicht infiltriert.

7. Tag. Schön gerundete, gelbe Bläschen von 4 *mm* Durchmesser; die nächste Umgebung hochrot, die weitere blaßrot, 12 : 12, 12 : 11. Starker Juckreiz.

Die Papel wächst rasch an, und die Differenzierung von Aula und Papille erfolgt aus einer viel größeren Papel als bei der Erstvakzination. Dieses Verhalten ist an folgendem Beispiele noch deutlicher:

D. Karl, 10 Jahre. Revakzination 27./5. 1905. 2. Tag: undeutliche Rötung. 3. Tag: Papel 5 : 5. 4. Tag: flach erhabene Papel 10 : 12. 5. Tag: gelbe, krustige Papille 3 : 3, von einer 10 : 15 durchmessenden Areola umgeben.

Es differenziert sich somit nicht ein schmaler Saum, sondern ein breiter Hof, der bereits in seinen zackigen Ausläufern die Anzeichen der Areolabildung an sich trägt.

Dr. L. 8. Tag. Am Morgen tritt um die beiden einander naheliegenden Impfstellen gemeinsame Rötung ein, Durchmesser quer auf den Arm 40, längs des Armes 80 *mm*;

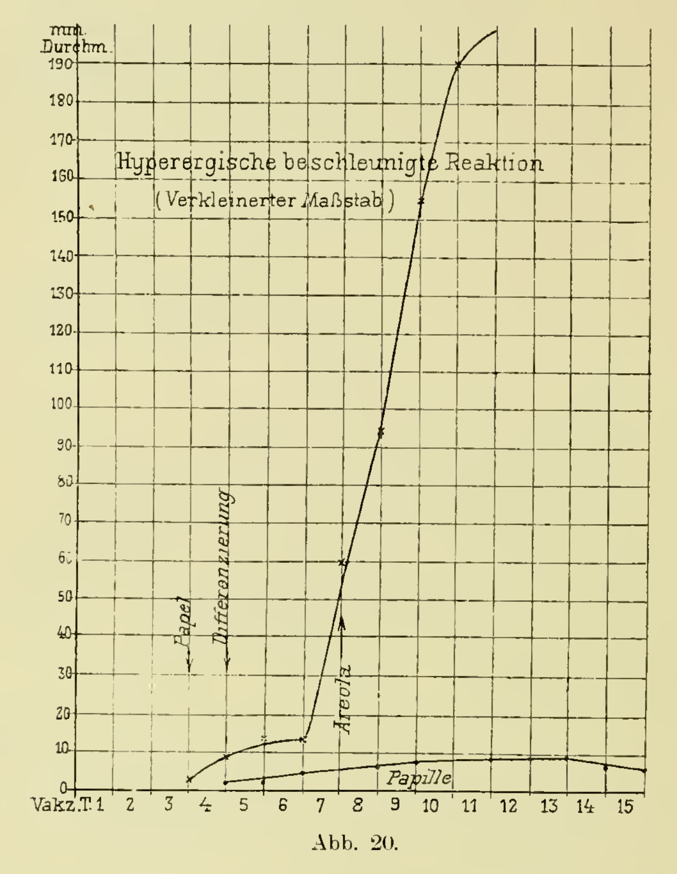


Abb. 20.

abends infiltriert sich das subkutane Zellgewebe unter der Impfstelle, es besteht Fiebergefühl, Schmerzen in Impfstelle und Axilla.

9. Tag. Papillen 6·5 : 6 *mm*; die Area erysipelatös-hochrot, 90 : 100 *mm*; ein lymphangoitischer Ausläufer geht auf den Oberarm über und zielt gegen die Achselhöhle.

10. Tag. Papillen 7 : 7 *mm*, kreisrund, gelblichweiß. In ihrer Umgebung eine dunkelrote Zone, die weitere Area 130 : 180 *mm* frischrot, ihr Rand weniger scharf als gestern. Zwei lymphangoitische Streifen am Oberarm, von denen einer bis zur Axilla reicht. Andauernd Fiebergefühl. (Temperatur nicht gemessen.)

11. Tag. Die Area noch etwas weiter ausgedehnt, aber blasser. Untertags noch Fieber, abends Wohlbefinden.

12. Tag. Papillen weißgelb, 9·5 : 9, 10 : 9. Die Area ist abgeblaßt, nur mehr die innere Zone dunkelrot, 19 : 18, 20 : 14.

13. Tag. Papillen 10 : 8, 10 : 9, innere Zone unverändert (20 : 16, 18 : 14). Die Area ist in der Hautfarbe nicht mehr nachweisbar, aber eine geringe Schwellung der Haut des Unterarmes ist zurückgeblieben, die nach unten fast bis zum Handgelenk, nach oben bis zum Bicepswinkel reicht, also in ihrer Ausdehnung größer ist als die Area gewesen war.

14. Tag. Papillen 10 : 9, 11 : 9, gelbe Blasen, die eine eröffnet. Areola und Hautschwellung in der gestrigen Ausdehnung.

15. Tag. Papillen geschrumpft, 8 : 6, 10 : 8, geöffnet, mit dünnen Krusten überzogen. Schwellung nur mehr angedeutet.

16. Tag. Papillen fast verkrustet. 7 : 5, 6 : 6. 2 Nachimpfungen und Kontrolle (durch Drehung) innerhalb der Schwellungszone. Abends Beginn der Reaktion in den Nachimpfungen.

17. Tag. Nachimpfungsstellen papulös, 1·5 und 3 : 2 *mm* breit (sichere Frühreaktion); die Kontrolle nicht mehr sichtbar. 2 neue Nachimpfungen.

19. Tag. Von den Nachimpfungsstellen des 17. Tages eine negativ, die andere Frühreaktion: knopfförmige Erhebung 2·5 *mm* durchmessend. 2 Neue Nachimpfungen.

20. Tag. An den gestrigen Impfstellen Frühreaktion ($\widehat{2}$, $\tilde{2}$), Impfstelle des 17. Tages rotes Knötchen $1\widehat{\cdot 5}$, des 16. Tages $\tilde{1}$, $1\widehat{\cdot 5}$, blaß. An den alten Impfstellen geschrumpfte Krusten 5 : 4, 6 : 4, ihre nächste Umgebung gerötet und schuppend.

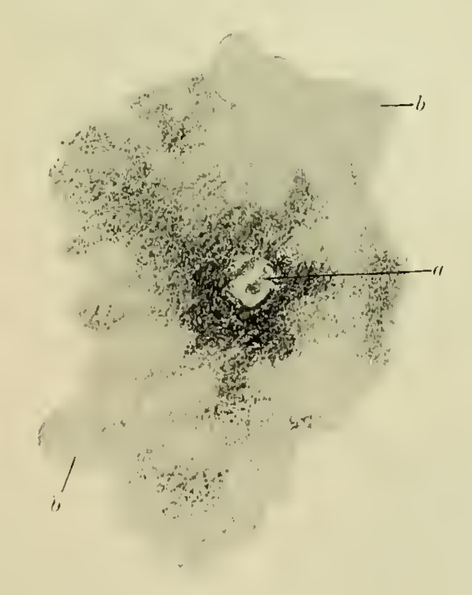


Abb. 21.

Beschleunigte Areareaktion.

Kamincek, pag. 60, XVI, 5. Tag.
a) Papille mit zentraler Bläschenbildung.
b) Alte Impfnarben.
Die Area ist unverhältnismäßig groß gegenüber der kleinen Papille.

Hier tritt drei Tage nach der Differenzierung die Bildung einer mächtigen Area ein, welche durch 4 Tage weiter wächst. Anfangs erysipelatös hochrot, wird sie immer blasser, je mehr sie sich ausdehnt; ebenso verliert sie die scharfrandige Hautschwellung, die sie anfangs auszeichnete, eine leichte Schwellung überdauert aber die Hyperämie.

In diesem Falle ist die Ausdehnung der Area eine besonders große, eine viel größere als wir sie bei Erstvakzinen zu sehen gewohnt sind. Diese Erscheinung, die ich „hyperergische Reaktion“ nenne (s. p. 128) wird bei Revakzinationen Erwachsener häufig beobachtet, bei Kindern kommt sie seltener vor.

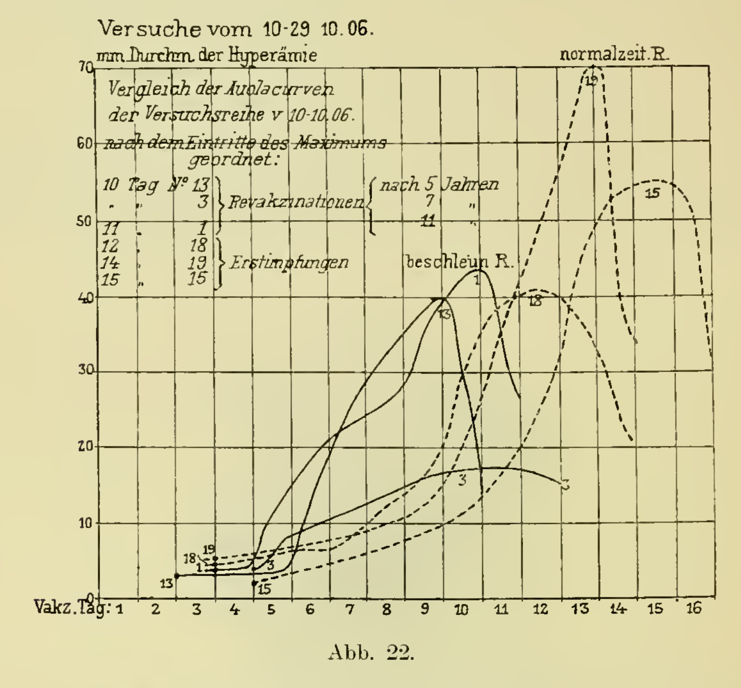


Abb. 22.

Die Areakurven der Erstvakzinen der Versuchsreihe, pag. 71, sind gestrichelt, die der Revakzinen als Linien ausgezogen. Letztere erheben sich früher und erreichen auch früher ihr Maximum.

Eine Beziehung zwischen Reaktionszeit und Ausdehnung der Area ist nicht regelmäßig zu konstatieren: es ist nicht, wie man erwarten konnte, die Area um so größer, je mehr Zeit sie zum Wachstum hat. Bei Griso (p. 72, 3) mißt die maximale Area am 11. Tage 17 *mm*, anderseits können schon am 6. Tage große Areabildungen vorkommen:

W. Adele, 9 Jahre. Revakzination 25./65. 1095.

3. Tag. Kaum erhabene Papel mit gelblicher Kruste, von zarter Rötung umgeben.

4. Tag. Kleine gelbliche Papille, Area 20 : 35 *mm*.

5. Tag. Genabelte gelbe Bläschen 3 : 4 *mm*, fleckige Area 20 : 35. Lymphangoiti-

sche Streifen gegen die Achselhöhle zu, woselbst zwei bohnengroße Lymphdrüsen tastbar sind. Temperatur 38°.

6. Tag. Bläschen 5 : 4 *mm*; große zarte Area, beiden Impfstellen gemeinsam 100 : 80 *mm*.

7. Tag. Blasen gelb, teilweise geöffnet, Area kleiner.

8. Tag. Area im Abblassen.

Dieses Beispiel ist für die beschleunigte Reaktion im späteren Kindesalter typisch: die Area pflegt sich hier nicht wie bei der Erstvakzination und bei dem vorangeführten Falle des Erwachsenen einige Tage nach der Differenzierung plötzlich einzustellen, sondern sie beginnt schon fast gleichzeitig mit der Differenzierung, so daß das Aularstadium ganz eingeengt ist. Mehrere Beispiele für dieses Verhalten bietet die Abb. 22.

Form und Farbe der Area sind von der Erstvakzination nicht verschieden, ebenso ist die Infiltration des subkutanen Zellgewebes prinzipiell ähnlich, wenn auch gewöhnlich viel weniger stark.

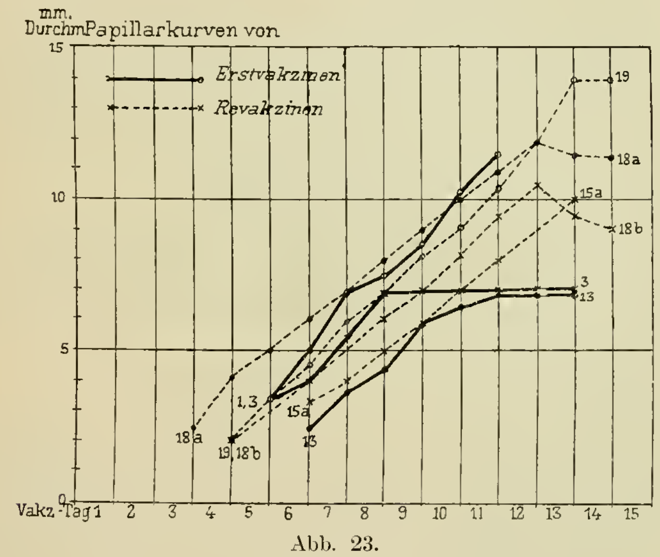


Abb. 23.

Wachstum der Papillen in der Versuchsreihe pag. 71.

In bezug auf die Ausbildung der Papille verhalten sich die Revakzinationen ungemein verschieden. Man hat bisher die Papille gewöhnlich zum Einteilungsprinzipe benutzt und unterschied den vollen Erfolg der Revakzination vom unvollkommenen, je nachdem es zu einer Eiterbildung kommt oder nicht. Die Schwierigkeit liegt nun darin, daß die revakzinale Papille von Anfang an fast nie den grauroten Farbenton der Erstvakzine zeigt, sondern einen mehr gelblichen und eine bläschenartige Konsistenz, so daß eine Abgrenzung zwischen papulös, vesikulös und pustulös noch schwerer gelingt als bei der Erstvakzination.

Ich halte darum die Area als Einteilungsprinzip für praktischer, wenngleich sich auch hier Schwierigkeiten ergeben und Zwischenformen angenommen werden müssen.

Wo sich eine vollkommene Ausbildung der Papillen zeigt, wo dieselben nämlich in Form und Farbe der Erstvakzine nahe kommen, zeigen sie auch dasselbe gesetzmäßige Wachstum, mit dem Unterschiede, daß bei ihnen die Weiterentwicklung früher abgeschnitten wird.

Wir sehen den Eintritt der revakzinalen Papillen um dieselbe Zeit wie den der erstvakzinalen: alle wachsen dann täglich um zirka 1 *mm*; während aber bei diesen das Wachstum erst am 13. und 14. Tage sistiert, sind zwei der Revakzinen am 9. und 10. Tage mit der Ausbreitung zu Ende.

Die dritte Revakzine wächst weiter, ihre Ausbildung läuft aber in eine abnorme Blasenbildung aus, die der Pathologie der Revakzination angehört (genauerer Verlauf p. 74, unten).

Bei unserem Paradigma wachsen die Papillen bis zum 12. Tage, vom 14. Tage an erfolgt rasche Eintrocknung, die mit starker Schrumpfung verbunden ist. Am 20. Tage haben die Krusten nur mehr den halben Durchmesser ihrer vollen Ausdehnung, sie heilen gewöhnlich mit minimaler Narbenbildung ab. Der Prozeß selbst der intensivsten Formen der Revakzination ist ein viel oberflächlicherer als der erstvakzinale.

In vielen Fällen von beschleunigter Reaktion kommt es aber zu noch geringerer Ausbildung der Papille; es können da alle Abstufungen von der Pustel zum gelben Bläschen, zur kleinen Kruste vorkommen. Ein extremer Fall ist der folgende, bei dem trotz schöner Areabildung die Papille papulös blieb:

Sedlaček, 12 Jahre.

5. Tag. Dunkelrote, harte Papeln ohne Bläschen, 10 : 10, 6 : 6.

6. Tag. Papeln unverändert, von einer gemeinsamen Area 50 : 40 umgeben.

8. Tag. Trockene Borken auf infiltrierter Unterlage, Area fast ganz verblaßt.

Die Körpertemperatur ist bei Kindern auch bei starker Areaentwicklung in der Regel nicht merklich affiziert. Die höchste Temperatur, welche ich bei Revakzination gemessen habe, war 38·4 als vorübergehende Zacke am 6. Tage zu Beginn der Areaentwicklung (p. 57. Nr. XIV).

Wichtig ist, daß sich die Temperatursteigerungen an die Phase der Area halten, nicht an einen absoluten Termin. Je früher die Area eintritt, desto früher die Temperaturerhöhung.

Bei unserem Paradigma trat das Fiebergefühl — Messungen wurden nicht ausgeführt — am Abende des 8. Tages ein, an dessen Morgen sich die Area gezeigt hatte und dauerte bis zum Maximum der Areaentwicklung,

Fall XVI zeigte seine höchste Temperatur (37·4) schon am 5. Tage. gleichzeitig mit der Area, ebenso Fall XVIII (37·8); bei Fall XVII bestand Fieber (bis 37·5) vom 4. bis zum 7. Tage.

Übersicht über die Fälle mit beschleunigter Areareaktion.

Nummer	Name	Alter in Jahren	Datum der Impfung	Tag nach der Impfung 2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.
1	Dr. L. p. 75 . . .	28	7./6. 1906	—	—	p	—	—	—	a	—	—	m/90	—	—	—
2	IX p. 56	7	20./4. 1903	r	p	—	—	—	—	a	—	—	m/c 45 37·6	37·8	37·7	—
3	Haubenhofer p. 72, 1	12	15./10. 1906	—	—	p	—	—	a	—	—	—	m/45	—	—	—
4	XII p. 56	11	18./3. 1903	—	rp	—	a	—	—	—	—	m/c 100	—	—	—	—
5	XIII p. 56 . . .	7	26./11. 1903	—	r	p	—	—	a	—	—	m/c 60	—	—	—	—
6	Griso p. 72, 3 . .	10	15./10. 1906	—	—	—	p	—	—	—	—	m/17	—	—	—	—
7	Boesbier p. 73, 13	6	10./10. 1906	—	p	—	—	—	a	—	—	m/41	—	—	—	—
8	XIV p. 56 . . .	8	12./11. 1903	ı	p	—	—	38·4	a	m/c 70		—	—	—	—	—
9	Navratil p. 68, 5 .	10	27./5. 1905	—	p	—	—	—	a	m/c 100	—	—	—	—	—	—
10	Gröger	7	22./10. 1904	—	—	rp	—	—	—	m/20	—	—	—	—	—	—
11	XV p. 56	8	12./11. 1903	rp	—	—	37·6	a	37·6	m/?	—	—	—	—	—	—
12	Duneitz p. 76 . .	10	27./5. 1905	—	p	—	—	a		m/28	—	—	—	—	—	—
13	XVI p. 60 . . .	11	12./11. 1903	r	p	—	37·4 a	—	m/60	—	—	—	—	—	—	—
14	Sedlacek p. 67, 2 .	12	27./5. 1905	—	rp	—	—	a	m/c 45	—	—	—	—	—	—	—
15	Felhofer	4½	22./10. 1904	p	—	a	—		m/?	—	—					
16	XVII p. 60 . . .	4½	12./11. 1903	rp	—	37·4	a 37·5	m/70	—	—	—					
17	XVIII p. 60 . . .	9	12./11. 1903	rp	—	a	37·8	m/?	—	—	—					
18	Wiesner p. 67, 3 .	9	27./5. 1905	—	p 37·3	a 37·4	38·0	m/90	—	—	—					

ı Rötung.
p Papelbildung.
a Beginn der Areaentwicklung.
m Maximum der Area; darunter der Durchmesser der Area in *mm.*
Wo die Temperatur erhöht war, ist sie angegeben.

Charakteristisch für die Area der Revakzinierten ist es, daß ihr Eintritt und ihr Höhepunkt früher erfolgt als beim Erstvakzinierten.

18 Fälle sind auf p. 81 nach dem Termine geordnet, an dem ihre Area das Maximum ihrer Ausbreitung erreichte.

Vergleichen wir sie diesbezüglich mit den in derselben Weise (wenige Insertionen, Bettruhe) geimpften Erstvakzinen, so sehen wir ganz bedeutende Unterschiede in der Entwicklungsdauer, sowohl gegen die Erstvakzinierten als untereinander:

Maximum der Areaentwicklung am

	6.,	7. 8.,	9. 10.,	11. 12.,	13. 14.	Tage
bei Erstvakzinierten	—	—	2	10	3	—
bei Revakzinierten	4	7	4	3	—	—

Wenn man überhaupt einen Durchschnitt ziehen will, so muß man sagen, daß das Maximum der beschleunigten Areareaktion um 4 Tage vor dem Maximum der Erstreaktion einzutreten pflegt.

Von welchem Umstande ist es abhängig, daß das Maximum zwischen 6. und 11. Tage schwankt? Am wahrscheinlichsten ist es, daß hierfür das Intervall den größten Einfluß übt, welches seit der Erstvakzination verflossen war: daß sich der Erfolg der Impfung langsam wieder in seinem zeitlichen Ablauf der Erstvakzination nähert. Da daneben aber starke individuelle Schwankungen vorzuliegen scheinen, wird sich nur aus einem sehr großen Materiale ein beweisender Schluß ziehen lassen (s. p. 128).

Entwicklung von Nebenvakzinen oder das Auftreten von Kuhpockenexanthem habe ich bei Revakzinationen nicht beobachtet.

In einem Falle Majer Eduard (p. 73, 11) trat am 7. Tage noch vor der Areaentwicklung ein Exanthem auf, das wie beginnende Varizellen aussah. Im k. k. Wilhelminenspitale wurde die Diagnose eines vakzinalen Exanthems gestellt. Wenn sich solche Beobachtungen wiederholen sollten, daß Exantheme bei der Revakzination schon frühzeitig eintreten, so wäre es theoretisch sehr wichtig, daß auch für die Exanthembildung das Gesetz der beschleunigten Reaktionszeit gilt.

Gegen diese Annahme könnte man den Fall von Ortynsky (Wr. Mediz. Wchschr. 1901, p. 1801) anführen:

Ein 20jähriger Rekrut, in der Kindheit vorgeimpft, erkrankt am 11. Tage nach der Revakzination, die einen positiven Lokalerfolg gibt, mit Schüttelfrost und Kopfschmerzen. 13. Tag: Spitalsaufnahme. Temperatur 39°. Diagnose: Masern. 14. Tag: 39·0, aus den Flecken werden Papeln, die teilweise Bläschen tragen. 15. Tag: allenthalben Pockenpusteln, besonders auf Gesicht, Hals, Augenlidern, Händen, auch auf Mund und Rachenschleimhaut. 19. Tag: Beginn der Eintrocknung. Angeblich war eine gleichzeitige Infektion mit echten Pocken ausgeschlossen.

Der Fall Merks (Wr. Klin. Wchschr. 1902, 26) ist nach Lokalisation und dem Charakter der Pusteln mit Sicherheit als Vakzinose (Autovakzination) anzusprechen:

21jähriger Mann, in der Kindheit vorgeimpft, zeigt am 5. Tage nach der Revakzination Bläschen an der Brust, am 7. und 8. Tage an Hodensack und Augenbrauen; am 10. Tage finden sich linsengroße, gedellte, gehöfte Vakzinepusteln.

Das Auftreten der vakzinoseartigen Bläschen am 5. Tage ist meines Erachtens ebensowenig für die Frage des Exanthemeintrittes nach Revakzination zu verwenden, als der typische Blatternausschlag Ortynskys am 14. Tage oder das varizellenartige Exanthem in meinem Falle, weil alle 3 Fälle zu wesentlich von dem Typus des Vakzineexanthems abweichen.

2. Reaktionen ohne Areabildung.

Wir haben gesehen, daß bei langem Intervalle neben der beschleunigten Areareaktion eine andere, rudimentäre Reaktionsform auftreten kann, bei welcher keine Area entsteht, sondern der spezifische Impferfolg sich mit der Ausbildung der Papel erschöpft.

Die Papelbildung tritt hier durchschnittlich noch um einen Tag früher auf als bei der beschleunigten Areareaktion. Die in den Versuchsreihen von 1903, 1905 und Oktober 1906 vorkommenden beschleunigten Papelreaktionen traten 17mal am 2., 13mal am 3. und 5mal am 4. Tage ein.

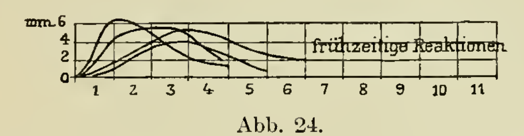


Abb. 24.

Einige arealose Reaktionen der Versuchsreihe pag. 71.

Die Papelreaktion bietet wegen der Geringfügigkeit und des torpiden Ablaufes ihrer Erscheinungen der Beobachtung Schwierigkeiten; ebensowenig gibt sie ein typisches Kurvenbild.

D. Franziska, 1906, 5. 9 Jahre. Erste Vakzination vor 8 Jahren. 2 Impfstellen. 2. Tag: keine Reaktion. 3. Tag: rote, flach erhabene Papeln, 4 und 5 *mm* durchmessend. 4. Tag: die Papeln kleiner (2·5, 3 *mm*), schärfer vorspringend, allmähliche Eintrocknung.

Nach 7 Tagen sieht man gewöhnlich nur mehr ein unbedeutendes bräunliches Knötchen von 1—2 *mm* Durchmesser; so kleine Veränderungen sind nur dann mit Sicherheit zu konstatieren, wenn man die Drehungsmethode angewendet oder Kontrollen angelegt hat. Bei der gewöhnlichen Impfung mit Schnittmethode sind sie nicht zu erkennen, da hier die traumatische Reaktion der Schnittwunde von der geringen spezifischen nicht zu unterscheiden ist.

So kommt es, daß diese Art der Reaktionen bei der Revision der Impfung am 8. Tage gewöhnlich nicht mehr konstatiert und der Erfolg einfach als negativer aufgefaßt wird.

Manchmal bildet sich die Papel etwas weiter aus: ihre Mitte wird gelblich, bläschenartig, aber zu einer reinen Differenzierung kommt es nicht:

J. Marie, 9 Jahre. Revakzination 18./3. 1903. 3. Tag: Impfstelle leicht gerötet. 4. Tag: Papel mit undeutlichen Bläschen. 5. und 6. Tag: Bläschen. 7. Tag: trockener. 9. Tag: Kruste. 12. Tag: braunrote, kaum noch tastbare Stelle.

Die Bildung einer schönen, genabelten Pustel kommt bei dieser Reaktionsform nicht vor; sie ist immer mit Areabildung verbunden.

Der Fall XI, p. 56, könnte gegen dieses Gesetz angeführt werden. Die 14jährige P. B. wurde 10 Jahre nach der Erstimpfung revakziniert. Späte Papelbildung, Differenzierung, Ausbildung einer normalen Papille, die am 12. Tage 8 *mm* durchmißt, und trotzdem nur von einem 2—4 *mm* breiten Saume umgürtet ist. Erst am 15. Tage Eintrocknung. Keine Areabildung.

Ich glaube, daß dieser Fall zur „beschleunigten Areareaktion" zu zählen ist, bei der aber die Area infolge des kachektischen Zustandes des Kindes ausblieb, wie in den p. 25 angeführten Fällen von Erstvakzination. Zur Zeit der Impfung und ihres Ablaufes bestand nämlich hohes Fieber und schlechtes Allgemeinbefinden (Herzschwäche) durch Scharlach und Serumkrankheit.

Eine seltene Form der Papelreaktion ist die Ausbildung eines Keloids. Statt daß die Papel nach einigen Tagen verschwindet, bleibt sie unverändert stehen.

Heurteux J., p. 68, 6. Nach 14 Tagen sind die Impfstellen noch als 5 : 4, 3 : 3 *mm* breite Papeln vorhanden, welche hellrot, stark erhaben sind und einen blasenartigen Eindruck machen, ohne daß sie bei Druck Flüssigkeit abgeben.

Das Allgemeinbefinden ist bei der Papelreaktion bis auf Juckreiz ungestört, eine Temperatursteigerung findet nicht statt.

Reaktionen bei kurzem Intervalle zwischen den Impfungen.

Die Revakzinationen, über welche bisher berichtet wurde, waren solche nach längerem Intervalle seit der ersten Impfung. Wir werden jetzt zu untersuchen haben, wie sich Revakzinationen verhalten, die in den ersten Tagen und innerhalb der ersten Monate nach der Erstimpfung ausgeführt wurden, und was das Ergebnis systematisch fortgesetzter Revakzinationen ist.

Nachimpfungen im Verlaufe der Entwicklung der Erstvakzine.

Franz Wiedl, 6jähriger Knabe, mittelkräftig, wegen Lungentuberkulose im Spitale. Ungeimpft. (S. Tabelle pag. 85.)

16./6. 1906. Zwei Impfstellen an der linken Schulter. (Drehung der Impfnadel.)

2. Tag. Die eine Stelle (1.) kaum gerötet, die andere (2.) reaktionsloser Kratzeffekt.

3. Tag. Die erste eben sichtbar 1 : 1, die andere: Kratzeffekt. 2 Nachimpfungen an der Außenseite des rechten Oberarmes. (3, 4.)

4. Tag. Links 2 Knötchen (Größenverhältnisse auf der Tabelle), rechts rotes Fleckchen 1 : 1 und Kratzeffekt.

5. Tag. 2 Nachimpfungen links, von denen nur die eine (5) zur Entwickelung kommt.

6. Tag. Bei 1 und 2 schöne, scharf abgehobene blaßrote Papillen von starkem rotem Saume umgeben. Andeutung einer Delle. Rechts ist die früher aufgetretene Impfreaktion 3 noch im Papelstadium, während sich 4 von gestern, wo noch ein reaktionsloser Kratzer zu sehen war, auf heute schon zur differenzierten Papille mit Aula ausgebildet hat. Hier wird heute mit einem Saugapparat durch 10 Minuten Bier'sche Stauung ausgeübt, ebenso an allen folgenden Tagen.

		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.
		16./6.	17./6.	18./6.	19. 6.	20./6.	21./6.	22./6.	23./6.	24./6.	25./6.	26. 6.	27./6.	28./6.	29. 6.	30./6.	1./7.	2./7.
l. Oberarm....	1.	J.	1	1	1·5 : 2	2	3	4	6 : 5	7	7·5 : 8	9 : 10	11	11	11·5	11·5	9	9 : 8
	—	—		—	—	3 : 3	6 : 12	11 : 8	10 : 9	20 : 12	25 : 15	40 : 27	60 : 30	35 : 25	33 : 32	30 : 22	25 : 22	25 : 23
	2.	J.	1	—	3 : 5	2	3	4	6 : 5	7	8 : 6	10 : 9	10	11	12 : 11·5	11 : 10	11 : 9	10 : 9
	—	—	—	—	—	4 : 3	8 : 5	8 : 9	11 : 10	20 : 15	28 : 23	45 : 35	45 : 43	40 : 30	50 : 45	25 : 20	22	25 : 21
r. Oberarm....	3.	—	—	J.	1	2	2 : 3	1·5	3 : 2·5	4	5·5 : 6	7	7 : 8	9	9 : 10	10 : 9	8 : 8	6 : 6
	—	—	—	—	—	—	—	5 : 4	10 : 5	8 : 9	12 : 11	90 : 28	40 : 40	40	28 : 27	24 : 22	20	17 : 22
	4.	—	—	J.	K.	K.	1 : 1	1·5	3	4·5 : 4	6 : 6	7	8	10 : 9	11	11	9 : 7	9 : 8
	—	—	—	—	—	—	5 : 4	7·5	8 : 7	7	16 : 11	28 : 28	28 : 22	45 : 37	28	19 : 22	30 : 25	30 : 26
l. Oberarm....	5.	—	—	—	—	J.	1 : 5	2 : 2·5	1·5 : 2·5	2·5 : 3	4 : 5	6	6 : 7	8 : 9	9 : 7	8 : 6	7 : 6	6 : 6
	—	—	—	—	—	—		—	5	7	10 : 8	20	30 : 25	23 : 13	25 : 17	15 : 12	13 : 12	15 : 13
	6.	—	—	—	—	J.	—	—	—	—	1·5	—	—	—	—	—	—	—
r. Oberarm....	7.	—	—	—	—	—	—	J.	2 : 1	2 : 1	2	2·5 : 2	2	(2)	—	—	—	—
	8.	—	—	—	—	—	—	J.	1 ; 5	1·5	1·5	1	—	—	—	—	—	—
l. Oberarm. ..	9.	—	—	—	—	—	—	—	J.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10.	—	—	—	—	—	—	—	J.	2	2·5 : 3	1·5	2	(2)	—	—	—	—
links	11.	—	—	—	—	—	—	—	—	J.	1	K.	—	—	—	—	—	—
	12.	—	—	—	—	—	—	—	—	J.	1	3	3 : 4	3	4 : 3	4 : 3	3 : 2·5	2·5
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	15 : 10	15 : 15	(12)	6	7 : 6	6
	13.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	J.	1	—	—	—	—	—	—
	14.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	J.	2	2	1·5	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	C.	1 : 5	1	—	— C.	K.	K.
	15.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	J.	2	1·5	2	23 J.	3	1·5
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7 : 7	—	~	— —	—	—
	16.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	J.	3 : 2·5	1	1	24 J.	2	1
rechts	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	C.	K.	K.	—	— C.	K.
	17.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	J.	K.	K.	—	25 J.	1·5
	18.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	J.	K.	K.	—	26 J.	1·5
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	— —	5 : 6
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	C.	1	K.	—	—
	19.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	J.	2	1	—	—
	20.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	J.	2	1	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	C.	K.	—	—
	21.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	J.	5 : 4	1	—
	22.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	J.	6 : 6	1	—

J. Impfung. C. Kontrolle. K. Kratzeffekt ohne Reaktion.

7. Tag. Neue Impfstellen am r. Oberarm (7, 8). Hier bilden sich kleine Knötchen, die nach einigen Tagen bräunlich werden und allmählich verschwinden.

8. Tag. Neue Impfstellen links (9, 10). Die erste negativ, die zweite entwickelt sich in 48 Stunden zur Papel (2·5 : 3), verschwindet dann allmählich ohne Ausbildung.

9. Tag. Die Stauung an der Impfstelle wird täglich fortgesetzt; diese gewinnt dadurch stets eine hämorrhagische Farbe, die aber im Bereich der Papel und Areola wieder bis zum nächsten Tage verschwindet, in der umgebenden Haut, soweit sie noch in den Saugtrichter hineinrückt, bleibt aber eine leichte Pigmentierung. In bezug auf Größe und Entwickelung gleicht die gestaute Impfstelle vollkommen der Schwesterstelle 3.

Anlegung der Impfstellen 14 und 12 links. 11 zeigt keine sichere Reaktion, 12 ist schon nach 3mal 24 Stunden differenziert, am nächsten Tage ist ein schönes kleines Bläschen von 3 *mm* Durchmesser innerhalb einer 15 *mm* durchmessenden Area ausgebildet, das dann mit den Hauptpusteln eintrocknet.

10. Tag. Nachimpfungen 13 und 14; nur die letztere entwickelt sich zu einem kleinen, kaum tastbaren Knötchen.

11. Tag. Area der ersten Pusteln stark entwickelt, jedoch noch nicht konfluierend; 1 und 5 haben die Form von Rüben, deren Wurzeln gegen die Achselhöhle zielen. Die Papillen sind überall gleichmäßig rund.

Die heutigen Nachimpfungen 15, 16 gehen beide auf, die eine ist schon nach 24 Stunden von einer kleinen Area umgeben, während die Kontrollstelle verschwindet.

12. Tag. Nachimpfungen 17 und 18 bleiben wie die Kontrolle. Die Areae der Hauptpusteln sind auf ihrem Maximum angelangt.

13. Tag. Nachimpfungen 19 und 20 geben eine deutliche Minimalreaktion (2 *mm* durchmessende Knötchen), während die Kontrolle nicht tastbar wird.

14. Tag. Die heutigen Nachimpfungen 21 und 22 entwickeln sich innerhalb 24 Stunden zu 1 *mm* breiten Papeln mit Areola in der Größe von 5 : 4 und 5 : 6, sind am nächsten Tage schon eingeschrumpft, die Areola verschwunden.

15. Tag. Bei der Stauung der Impfstelle 4 tritt rasch eine bedeutende Cyanose ein; die Pustel wird angestochen, die Saugflasche nochmals angesetzt. Dabei entleert sich teils dick, teils dünnflüssiger Eiter. — Die heutigen Nachimpfungen 23, 24 bewirken binnen 24 Stunden Knötchenbildung (3·2 *mm*).

16. Tag. Nachimpfungen 25, 26. Beide stellen nach 24 Stunden 1·5 *mm* durchmessende Knötchen dar, deren eines von einem 3·6 großen Areola umgeben ist.

Die Impfstelle 4 zeigt eine schwarze Borke, bei der Stauung tritt Blut aus. Bisher war zwischen der Stelle 4 und der gleichzeitig gesetzten Stelle 3 kein wesentlicher Unterschied vorhanden gewesen.

17. Tag. Alle Impfpusteln in Schrumpfung und Borkenbildung. Keine weitere Nachimpfung.

24. Tag. Revision. 1. primäre dicke Krusten 8:8. 2. sekundäre dünne Kruste 7:6. 3., 4. Krusten frisch abgefallen. 5. dicke Kruste 4:4.

12/1. 1907. Nach 7 Monaten: 1. und 2. deutliche blasse Hautnarben, vollkommen rund 9:10, 10:10. 3., 4. ganz undeutliche narbige Stellen 6:6, 6:5. 5. kaum sichtbar, 3 *mm* durchmessend.

Revakzinationen: je 2 Impfstellen mit Kuhlymphe, frischer menschlicher Lymphe 1/16, 1:250 und 1:4000.

Kuhlymphe: nach 24 Stunden Papeln 3·5 *mm* mit gelblicher Kuppe, von zarten undeutlich begrenzten Höfen umgeben, welch letztere bis zu 15 *mm* Durchmesser anwachsen, dann verschwinden; nach 48 Stunden sind die Papeln stärker hervorgetreten, vertrocknen allmählich. Am 7. Tage sind sie 2 *mm* breit, eben tastbar.

Menschliche Lymphe Verd. 1/16. Ganz ähnlicher Verlauf, aber etwas geringere Ausdehnung. Maximum der Reaktion nach 24 Stunden: Papeln 2 und 3 *mm*, Höfe 9 *mm* durchmessend. Am 7. Tage undeutlich tastbare Papelreste 1·5.

Dtto., Verdünnung 1:250. Eine Impfstelle gibt nach 24 Stunden Papel 3, Hof 6, die anderen nur eine kleine Papel. Verd. 1:4000 keine sichere Reaktion.

Weitere Nachimpfungen mit konzentrierter Kuhlymphe am 14., 16., 17., 18., 19., 20., 21., 22., 23., 24./1. Jedesmal eine Kontrolle und 7 Insertionen. K e i n e e i n z i g e I m p f s t e l l e b l e i b t o h n e E r f o l g, während die Kontrollen als reaktionslose Kratzeffekte keine Tastbarkeit erreichen. Das Maximum der Ausbildung zeigt sich regelmäßig nach 24 Stunden (innerhalb dieser Zeit wurde nicht revidiert), nach 48 Stunden sind die Effloreszenzen kleiner. Das Maximum der Papeln variert zwischen Durchmessern von 3 und 12 *mm*, manchmal finden sich zarte Höfe von 7 bis 10 *mm*.

Wir werden nunmehr diese Impfungen bei F r a n z W., die von mehreren in ähnlicher Weise angestellten Versuchen die regelmäßigsten Resultate lieferten, einer genauen Analyse unterziehen.

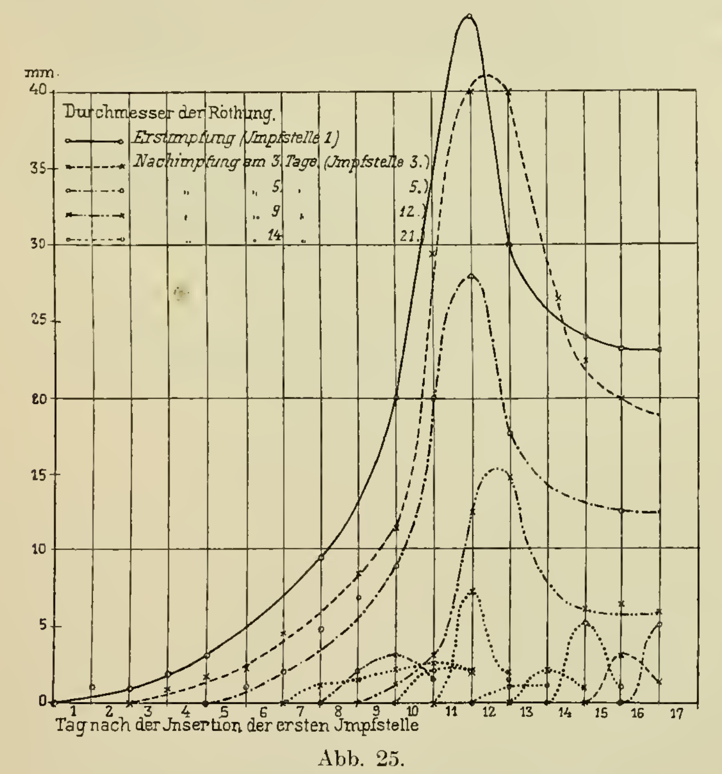


Abb. 25.

Nachimpfungen im Verlaufe der vakzinalen Entwicklung.

Auf dieser Tafel sind alle Areolakurven, welche Erst- und Nachimpfungen ergaben, eingetragen. Wir sehen als erste die kontinuierliche Linie der Erstimpfung, die sich bis zum 9. Tage langsam, dann schnell erhebt und am 12. Tage ihr Maximum findet.

2 Tage später wurde die Impfung eingesät, welche in der unterbrochenen Linie der ersten nahezu parallel geht, auch fast dieselbe Höhe erreicht. Nach einem weiteren Intervalle von 2 Tagen finden wir die strichpunktierte Linie, die zur selben Zeit wie die beiden anderen ihr Maximum erreicht, aber schon nicht mehr so hoch hinaufgelangt.

Die Nachimpfungen des 7. und 8. Tages bleiben am Boden: sie umgeben sich nicht mit Areola, sondern verkümmern als Papeln. Dagegen sehen wir die Nachimpfung des 9. Tages wieder frisch ansteigen, ihre Areola erreicht 15 *mm*. Die übrigen bleiben klein.

Am auffallendsten ist, daß alle höheren Kurven fast gleichzeitig ihren Kulminationspunkt finden: die Areola tritt bei allen Nachimpfungen zu jener Zeit ein, in welcher die Erstimpfung sich mit ihr umgibt.

Infolgedessen ist der Zeitpunkt ihres Eintrittes in bezug auf den Insertionstag der einzelnen Nachimpfung ein ganz verschiedener: je später sie gesetzt wird, einen desto steileren Verlauf zeigt ihre Kurve.

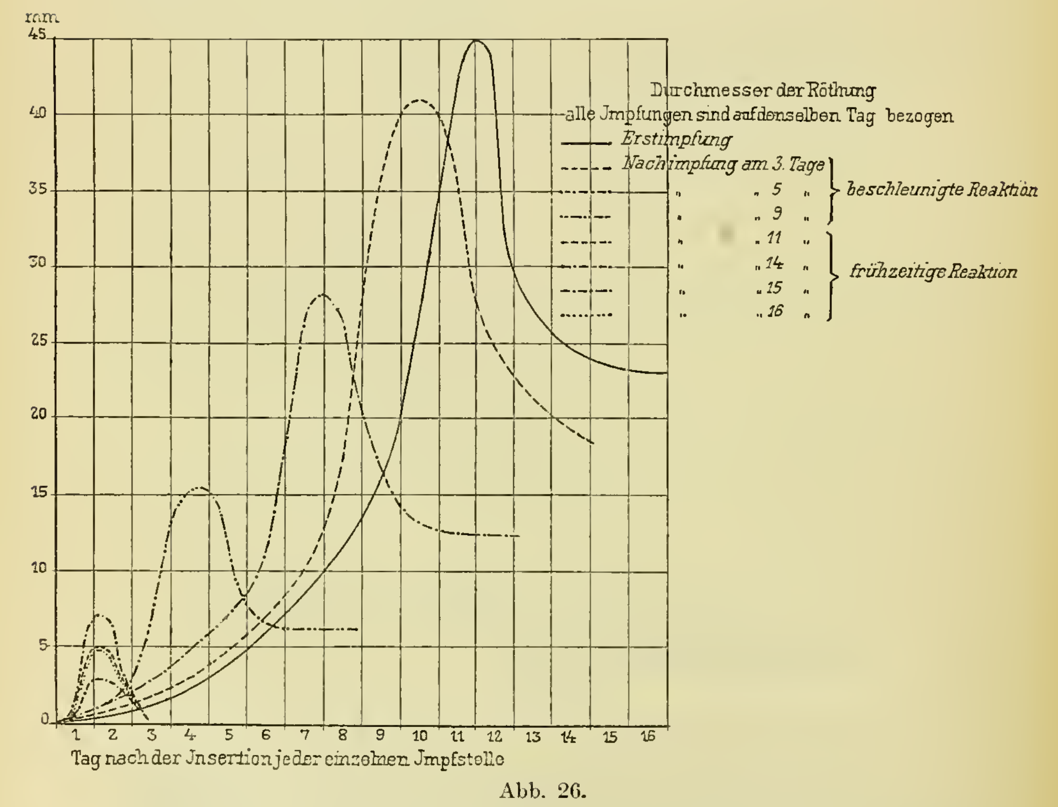


Abb. 26.

Hier sind die Insertionen auf denselben Tag bezogen: die Kurven sind aus Abb. 25 durchgepaust, indem der Anfangspunkt jeder einzelnen

Kurve bei 0 angesetzt ist. Es ergibt sich ein ganz gleichmäßiges Bild der Verkürzung und gleichzeitigen Abschwächung: die erste Kurve erreicht am 12. Tage 45 *mm*; die nächste am 10. Tage 42, die Impfstelle des 9. Tages schon an ihrem 4. Tage ein Maximum von 16 *mm*.

Was ist es aber mit den übrigen Kurven vom 11. Tage angefangen? Sie verkürzen sich nicht weiter, sondern geben ad infinitum ein einheitliches Bild: das Maximum der Reaktion ist schon nach 24 Stunden erreicht. Diese Reaktionsform nenne ich die Frühreaktion; zum erstenmal tritt sie in dem Augenblicke auf, wo die Areola der ersten Pustel sich erhebt. Sie besteht in der Ausbildung einer Papel, ähnlich wie wir sie in der Versuchsreihe Abb. 19 bei Nr. 1 kennen gelernt hatten; wir werden uns im weiteren noch ausführlich mit ihr beschäftigen.

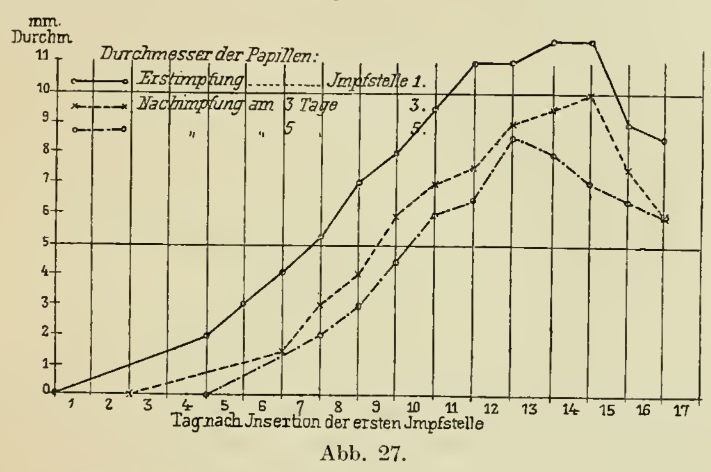


Abb. 27.

Papillarkurven der Erstimpfung und der zu deutlicher Differenzierung gelangten Nachimpfungen.

Die Nachimpfungen der ersten Tage geben aber kein so einfaches Bild, sondern sie kommen noch zu typischer Differenzierung.

Die Impfstelle des 3. Tages erreicht sie an ihrem 5., die des 5. Tages an ihrem 4. Tage; dann wachsen die Papillen in einer Weise, die der Protopustel vollkommen analog ist, weiter an; ihre Involution beginnt gleichzeitig, bei der Impfstelle des 5. Tages sogar schon vor der Protopustel, hier sehen wir einen prinzipiellen Unterschied im Verlaufe der Areolar- und der Papillarkurven: dort ein gemeinsamer Anstieg aller Kurven am 1.—12. Tage, hier überall paralleles Wachstum und gemeinsamer Stillstand.

Noch schärfer wird das sichtbar, wenn man auch die Papillarkurven auf einen Ausgangspunkt bezieht: wir sehen 3 Linien, die sich fast vollkommen decken, erst im Abfalle sondern, während die Areolakurven sich überschnitten hatten. (Abb. 28, nächste Seite.)

Das Gesetz der Papillarbildung ist somit für alle Nachimpfungen das gleiche, während die Areola sich von der Zeit der Nachimpfung wesentlich beeinflussen läßt.

Die Papille muß unbedingt um so kleiner bleiben, je später die Impfung gesetzt worden ist: ihre Entwickelung wird zur selben Zeit abgeschnitten, in der das Wachstum der Protopustel aufhört; je mehr Zeit sie zum Wachstum gehabt hat, desto größer wird sie sein.

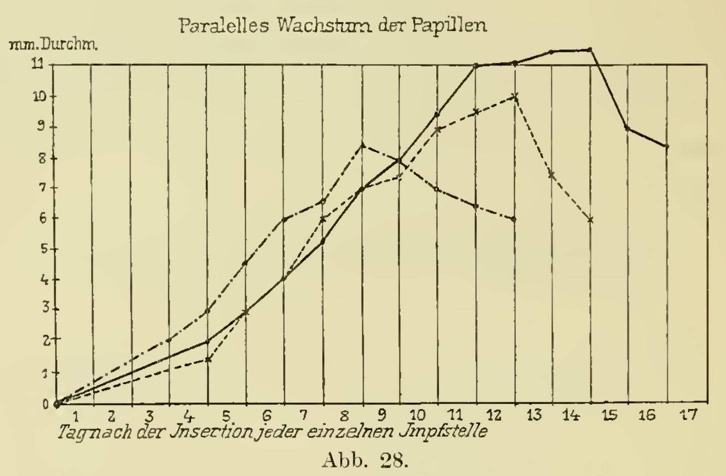


Abb. 28.

Alle Papillarkurven auf denselben Anfangspunkt bezogen.

Ist die Nachimpfung spät ausgeführt, so kommt wohl noch eben eine Differenzierung zustande, die Papille wird aber, kaum gebildet, auch schon involviert.

So verhält sich die Nachimpfung des 9. Tages, die auf der Abbildung nicht eingezeichnet ist: am 11. Tag Papel, am 12. Papille in einer Ausdehnung 3 : 4, schon von Areola umgeben. Keine weitere Entwicklung. Diese Nachimpfung entspricht nicht ganz den aus dem Verlaufe der übrigen gezogenen Gesetzen, weil die Papille etwas rascher anwächst: Wenn auch die Abmessung 3 : 4 des 12. (ihres 4. Tages) durch das Ergebnis 3 des nächsten Tages als Messungsfehler charakterisiert ist, so ist doch auch noch 3 *mm* für den 5. Tag etwas über der Linie des Wachstums der anderen Papillen. Hier ist wohl eine kleine Beschleunigung der Papillarbildung zuzugeben.

Die Impfstellen 7, 8, 10, 14. lassen eine Papillarbildung vermissen; auf Abb. 26 sind sie als träge ansteigende Papeln erkenntlich (Impfstellen des 7., 8. Tages). Sie widersprechen der aus der Mehrzahl der Nachimpfungen gezogenen Regel, daß erst mit dem Auftreten der Areola bei der Erstimpfung die Nachimpfungen in ihrer Entwicklung gehindert werden. Diese Regel erleidet somit ebensogut Ausnahmen wie die vorher erwähnte.

Als allgemeines Gesetz läßt sich jedenfalls aufstellen:

Die Nachimpfungen zwischen dem Momente der Erstimpfung und dem Auftreten ihrer Areola nehmen einen überstürzten Verlauf. Spätere Nachimpfungen geben als Reaktion eine Papelbildung, die ihr Maximum nach 24 Stunden erreicht.

Impfungen in den ersten Monaten nach der Erstvakzination.

Bei unserem Paradigma Franz W. wurden 7 Monate nach der Erstvakzination wieder Nachimpfungen ausgeführt, je 2 an aufeinander folgenden 10 Tagen. Alle gaben Frühreaktion.

Es fragt sich nun, ob dies einem allgemeinen Gesetze entspricht, oder ob nur in einzelnen Fällen die Immunität eine so mangelhafte Höhe erreicht, daß weitere Reaktionen möglich sind.

Eine größere Anzahl von Versuchen wurde dieser Frage gewidmet. Ich will einige typische anführen.

Karoline St., 5 Monate. Erstimpfung am 8./8. 1905. Zwei Impfstellen und eine Kontrolle. Nach 24 und 48 Stunden sind alle leicht gerötet, nicht erhaben. Nach 3 Tagen ist eine der Impfstellen verschwunden, die andere sowie die Kontrollstelle stellen kleine Papeln (3—4 *mm* durchmessend) dar. Offenbar war eine Impfstelle nicht infiziert worden, dagegen die Kontrollstelle. Die Impfnadel war vor der Ausführung der Kontrolle nicht ausgeglüht, sondern nur mit Äther abgeputzt worden.

Die beiden infizierten Stellen entwickeln sich nunmehr ganz gleichmäßig: vom 8. bis zum 12. Tage rascher, fast identischer Anstieg zu einem Maximum der Areoladurchmessers von etwa 50 *mm*, hierauf Involution (Abb. 29 auf p. 93).

Das Wachstum der Papillen geht bis zum 12. Tage, dann erfolgt die Involution.

Nachimpfungen nach 2 Monaten am 11./10. 1905, 12 Uhr 50 Min. mittags. Unterhalb der alten Impfnarben 2 Schabungen mit Lymphe und eine Kontrollstelle.

Datum	Stunde	Zeit nach der Vakzin.	1. Impfstelle	2. Impfstelle	Kontrollstelle
11./10.	2^35	1½ St.	3:3	3:4	3:3
			rote Fleckchen mit anämischem Hofe		
	7^30	6½ St.	1:3	3:3	3:3
	12^00	11 St.	2:1	3:2	—
12./10.	5^00	15 St.	2:1	3:2	—
	10^30	22 St.	4:4 deutlich tastbar	2:3 tastbar undeutlicher Hof 12:13	2:2 flach
	1^00	24 St.	Papel 3 Hof 12	Papel 2 Hof 10	2 flach
	4^15	29 St.	Papel 2:3 Hof 12	Papel 2:4 Hof 16	1
			Die zentrale Papel ragt deutlich über den wenig erhabenen Hof hervor (Mamillarform)		
13./10.	10^00	3. Tag	stark erhaben 3	Papeln ohne Hof 3	Fleckchen 1
14./10.	8^00	4. Tag	trockener		—
15./10.	—	5. Tag	3:2	3:2	1
25./10.	—	15. Tag	alle 3 Stellen verschwunden.		

Zusammenfassung: 2 Impfstellen, Kontrolle. Revision nach 1½, 6½, 11, 16, 22, 24, 27 Stunden, 3, 4 und 14 Tagen. In den ersten 16 Stunden verhalten sich alle Stellen gleichartig: nach 1½ Stunden 3—4 *mm* durchmessende Rötung, von einem hellen Hofe umgeben; die Rötung wird dann wieder kleiner. Nach 22 Stunden ist eine Differenzierung deutlich: die Kontrolle ist nur als 2 *mm* breites Fleckchen zu sehen, Rötung der beiden Impfstellen ist 2:3 und 4:4 groß, die Stellen sind tastbar, die eine von einer undeutlichen blässeren Rötung umgeben. Nach 24 und 27 Stunden hat sich die Areolareaktion deutlich ausgebildet: der Hof mißt 10—16 *mm*, die zentrale Papel 2—4. Nach 48 Stunden ist nur mehr diese als 3 *mm* durchmessendes Knöpfchen zu sehen, das nach 3 und 4 Tagen trockener erscheint, nach 14 Tagen verschwunden ist.

Nachimpfungen nach 5 Monaten am 11./1. 1906, 3 Uhr nachm. 2. Impfstellen am r. Oberarm, Kontrolle.

Datum	Stunde	Zeit nach der Vakzin.	1. Impfstelle	2. Impfstelle	Kontrollstelle
11./1.	6^{00}	3 St.	4:3	3:3	5:7 flache, rote Fleckchen
	8^{30}	5½ St.	4:3	3:3	5:7
	12^{00}	9 St.	4:4	3:4	5:7
12./1.	4^{00}	13 St.	4:4	4:4	5:7
	8^{00}	17 St.	3:3	3:3	3:4
	12^{00}	21 St.	6:4	4:4	3:3 flach
			blaßrot, eben, tastbar		
	4^{00}	25 St.	20:20	5:6	—
			undeutlich rosarot, tastbar		
	8^{30}	29½ St.	22:20	4:4	—
13./1.	9^{30}	3. Tag	5:5	4:4	—
			rot, stark erhaben, fast bläschenartig;		
14./1.	—	4. Tag	5:4	4:4 weniger erhaben, gelb-bräunlich	
15./1.	—	5. Tag	5:4	3:3 bräunlich-gelblich	
17./1.	—	7. Tag	5	3 trocken, kaum erhaben	
18./1.	—	8. Tag	2 bräunlich	2 fast nicht mehr sichtbar.	

Zusammenfassung:

Bis zu 17 Stunden verhalten sich wieder alle Stellen ähnlich: flache Rötungen von 3—7 *mm* Durchmesser, dann beginnt die spezifische Ausbildung der Impfstellen, während die Kontrolle rasch verschwindet. Nach 21 Stunden sind die ersteren blaßhellrot, eben tastbar, 6 : 4 und 4 : 4 durchmessend, nach 25 Stunden ist die eine 20 : 20 *mm*; die breite Rötung erhält sich bis zur 40. Stunde, dann bleibt eine 5 : 5 *mm* breite, stark erhabene, fast bläschenartige Papel zurück, die am 4. Tage gelbbräunlich wird und an Höhe abnimmt, bis sie am 7. Tage zu einer trockenen, bräunlichen, eben tastbaren Stelle zusammenschrumpft.

Die andere Impfstelle hat erst mit 40 Stunden ein Maximum von 18 *mm* Durchmesser, involviert sich hierauf analog mit der ersteren Papel.

Nachimpfungen nach 6 Monaten am 15./2., 9 Uhr vorm. Je eine Impfstelle und Kontrolle an der Innenseite des linken Unterarmes.

Datum	Stunde	Zeit nach der Vakzin.	Impfstelle	Kontrollstelle
15./2.	1^{00}	4 St.	3:3	3:3
	5^{00}	8 St.	11:10	15:12 flach
			vorübergehende Rötungen, wahrscheinlich durch Kratzen	
	7^{20}	10 St.	3:3	4:3
16./2.	7^{00}	22 St.	9:9	4:4
	9^{10}	24 St.	5:4 undeutlich tastbar	3:2
	5^{00}	32 St.	4:4	
17./2.	11^{00}	3. Tag	3:4 blasse, deutlich erhabene Papel	nur noch ein kleiner Kratzeffekt
	5^{00}	—	4:4	—
18./2.	11^{00}	4. Tag	4:5 blaß, scharf begrenzt.	—

Nachimpfung am 15./2.. Eine Impfstelle und Kontrolle an der Innenseite des l. Unterarmes. Revision nach 4, 8, 10, 22, 24, 34, 50, 56, 70, 74, 81 Stunden.

Die spezifische Unterscheidung zwischen Impfstelle und Kontrolle beginnt nach 24 Stunden. Es bildet sich eine blaßgraue, scharf abgegrenzte Papel von 4—5 *mm* Durchmesser aus, während die Kontrolle von der 50. Stunde an nur mehr als Kratzer sichtbar ist. Keine Areolabildung.

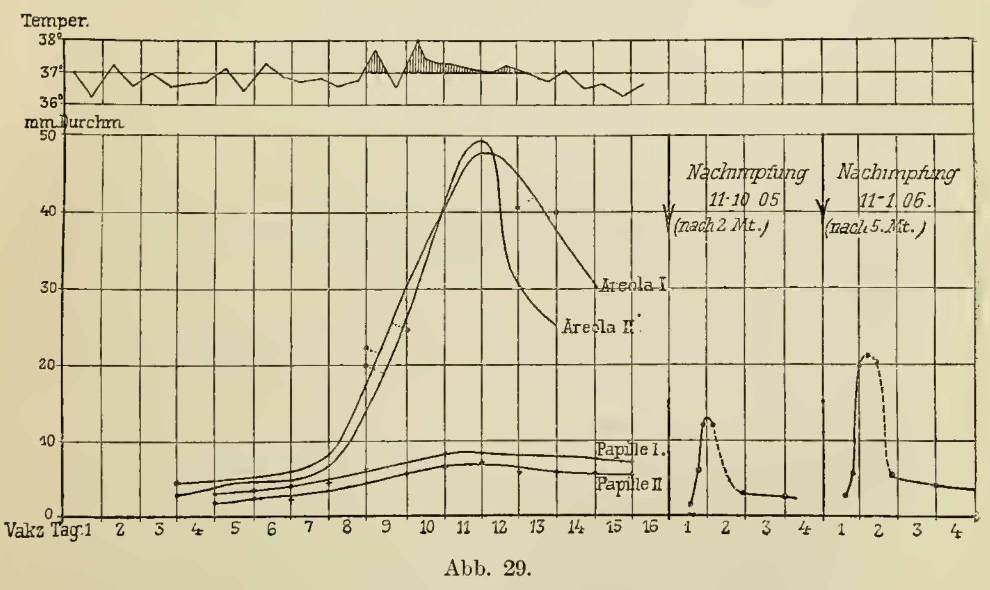


Abb. 29.

Karoline St., 5 Jahre. Kurven der Erstvakzinen und der Revakzinen nach 2 und 5 Monaten.

Bei Karoline St. sehen wir zunächst den typischen Ablauf einer Erstvakzination: Papel am 4., Differenzierung am 5. Tage; am 9. Beginn der Areola mit Maximum am 12. Tage. Während der Areolaentwicklung Fieber. Gleichzeitig Stillstand im Wachstum der Papillen, die besonders klein bleiben.

Ganz anders verlaufen die Nachimpfungen: Knötchenbildung nach 22, 21 Stunden, Ausbildung einer kleinen Areola, die ihr Maximum nach 27—40 Stunden erreicht. Bei der 3., nicht gezeichneten Nachimpfung trat nur Knötchenbildung ein.

Franz Korbel, Erstimpfung 16./1. 1906.

I. Nachimpfung am 15./2. (30. Tag nach der Erstimpfung). Impfstelle und Kontrolle an der Innenseite des l. Unterarmes. Die Kontrolle zeigt nach 4 Stunden eine Rötung 3 : 3, die dann kleiner wird, nach 56 Stunden verschwunden ist. Keine Erhebung. Die Impfstelle ist bis zu 10 Stunden 3—4 *mm* gerötet, nach 22 Stunden als 4 : 5 *mm* große, flache Papel tastbar; dieselbe beginnt nach 50 Stunden einzutrocknen und sich zu verkleinern.

II. Nachimpfung am 19./2. (35. Tag) 12.30. Impfungs- und Kontrollstelle.

Datum	Stunde	Zeit nach der Vakzin.	Impfstelle	Kontrollstelle
19./2.	7^{00}	$6^1/_2$ St.	3:3	2:2 nicht tastbar
20./2.	7^{00}	$18^1/_2$ St.	3:3	„
	9^{00}	$20^1/_2$ St.	3:3	3:3
			beide tastbar, von zartem Hofe umgeben	
	abends	c 32	4:4	4:4
			tastbar. ohne Hof	
21./2.	—	3. Tag	3:3	5:4
22./2.	—	4. Tag	3:3	4:3
			tastbare deutliche Papeln.	

Der Versuch ist an und für sich nicht zu verwerten, da die Kontrolle sich mit der Impfstelle gleich verhält; nur aus dem Zusammenhalte mit den übrigen Revakzinationen kann man darauf schließen, daß hier offenbar eine Infektion der Kontrollstelle stattgefunden hatte, da sich diese genau wie eine positiv reagierende Impfstelle verhält.

III. Nachimpfung 20./3. (64. Tag). Kontrollstellen und 2 Impfungen an der Innenseite des l. Unterarmes um 9 Uhr Vormittag. Nach 3, 6, 9, 11 Stunden alle 3 gerötet 3 : 3, nicht tastbar.

2. Tag (nach 24 Stunden) ist die Kontrolle noch unverändert, ein 3 : 3 großes Fleckchen. Die beiden Impfstellen sind deutlich tastbar 4 : 5, 3 : 4 groß, von einem ganz zarten Hof umgeben. Der Hof ist aber wohl nur akzidentell, er ist bei den Revisionen nach 28, 30, 34 Stunden nicht zu sehen.

3. Tag. Papeln in der Ausdehnung wie gestern, die Kontrolle ein unscheinbares Fleckchen 2 : 2. Moulage zeigt deutlich die Impfstellen.

4. Tag. Beginn der Eintrocknung 4 : 5, 3 : 3, Kontrolle nicht mehr sichtbar.

5. Tag. Trocken. 3 : 4, 2 : 2.

IV. Nachimpfung, 28./3., 9 Uhr früh. (72. Tag.) Technik wie bei der vorhergehenden.

1. Tag. (11 Stunden.) 2 : 3, 2 : 2, Fleckchen. Kontrolle verschwunden.

2. Tag. (22 Stunden.) 3 : 3 tastbar, 2 : 2; auf der ausgeführten Moulage sind die Impfstellen deutlich sichtbar.

3. Tag. 3 : 3, 2 : 2, trockene kleine Papeln.

V. Nachimpfung 23./5. (4 Monate) Technik wie früher.

1. Tag. (12 Stunden.) 3 : 3, 3 : 3, tastbar.

2. Tag. Etwas größer 3 : 4, 3 : 4.

3. Tag. Harte, bräunliche Papeln 2 : 3.

4. Tag. 2 : 2.

6. Tag. Ebensogroß, braun.

VI. Nachimpfung, 7./6. (5 Monate). Analoger Ablauf.

Zusammenfassung:

K. Franz, Erstimpfung im Alter von 7 Monaten: späte Reaktion. Die erste Impfstelle wird am 5., die andere erst am 9. Tage zur Papel. Eintritt der Area am 11. Tag, Maximum am 13., Fieber während der Areabildung.

6 Nachimpfungen nach 1—5 Monaten, sämtlich positiv. Die Impfstellen sind nach 20—22 Stunden, bei den letzten Impfungen schon früher tastbar; bei der 2., 3. und 6. Nachimpfung ist auch vorübergehend ein zarter Hof zu sehen.

Unsicherer Effekt der Nachimpfungen.

Nicht immer ist der positive Ausfall der Nachimpfungen so evident. Es gibt Fälle, in denen die Diagnose einer spezifischen Reaktion zweifelhaft ist:

Katharine St. Erstimpfung im Alter von 5 Monaten am 8./8. 1905. Normaler Verlauf.

Nachimpfung am 11./10. (nach 2 Monaten). Bis 27 Stunden ist keine sichere Differenzierung von der Kontrollstelle möglich. Der Durchmesser der eben tastbaren Rötung übersteigt nicht 3 *mm*; nach 48 Stunden ist die Kontrolle nur mehr als kleinstes Fleckchen sichtbar, während die Impfstellen eben tastbar sind.

Nachimpfung am 11./1. (nach 5 Monaten) unsichere Reaktion: die Impfstellen erreichen nur 3 : 3 und werden nicht zu deutlichen Papeln.

Nachimpfung am 15./2. (nach 6 Monaten). Nach 24 Stunden beginnt die Differenzierung: Impfstelle 4:5, tastbar, Kontrolle 2:2, nicht tastbar. Die Papel wird nicht mehr größer, zeigt nach 24 Stunden einen undeutlichen Hof (vielleicht durch Kratzen), ist nach 81 Stunden noch 3:4, deutlich tastbar, nach 5 Tagen 3:2.

Nachimpfung am 19./2. (6 Stunden). Revision nach 6½, 19, 21, 33 Stunden. Schon nach 6½ Stunden ist die Impfstelle tastbar, 4:4 groß, während die Kontrolle verschwindet. Die Papel vergrößert sich aber nicht, umgibt sich mit keiner Areola, ist nach 48 Stunden kaum noch sichtbar.

Zusammenfassung: Nachimpfungen nach 2 und 5 Monaten geben ein von der Kontrollstelle nicht sicher zu unterscheidendes Resultat; Nachimpfung nach 6 Monaten: Papelbildung nach 24 Stunden; 4 Tage später nochmals Nachimpfung: Papelbildung schon nach $6^1/_2$ Stunden.

Negativer Ausfall der Nachimpfungen.

Bei zwei Kindern endlich gelang es mir nicht, einen positiven Ausfall der Nachimpfungen nachweisen zu können: 4 Impfungen 1, 2 und 3 Monate nach normalem Verlaufe der Erstimpfung unterschieden sich nicht von den angelegten Kontrollstellen.

Hier bestand also zur Zeit der Revakzination und für die gewöhnliche Insertionsdosis von Glyzerinkälberlymphe klinische Immunität. Die Frage, ob und wann solche Individuen wieder zur positiven Reaktionsfähigkeit kommen und ob sie auch gegenüber Insertion virulenter Lymphe, z. B. unverdünnter frischer menschlicher Lymphe immun sind, ist noch nicht erledigt.

Božena, 6 Monate, Erstimpfung 8./8. 1905. Normaler Verlauf.

Nachimpfung am 11./10., 1 Uhr mittags. 2 Impfstellen, Kontrolle.

11./10., 2 Uhr 35 Min. (1½ Stunden). 1. Impfung 2:4. 2 Impfstellen 3:4, Kontrolle 2:3. Alle 3 sind undeutlich tastbar und von zartem Hofe umgeben (das sind Reste der anfänglichen Quaddelbildung. 1½ Stunden nach der Impfung gibt es noch keine spezifische Reaktion.)

7 Uhr 30 Min. (6½ Stunden). 1. Impfstelle 2:1. 2. Impfung 3:4. Kontrolle 2:2, alle flach.

12./10., 10 Uhr 30 Min. (22 Stunden.) 1. Impfstelle 2:2 flach. 2. Impfung 2:2 flach. Kontrolle 1:1 flach.

15./10. (4. Tag.). Alle verschwunden.

Nachimpfung 11./1., 3 Uhr nachm. Nach 3, 5½, 9, 13, 17, Stunden. Impfstellen und Kontrolle 3:3, 3:4 groß, flach.

21 Stunden alle: bräunlichrote Kratzer, eben tastbar. (Ein etwas stärkerer Kratzeffekt kann auch tastbar sein ohne spezifische Papelbildung, ich bemühe mich darum, so zart als möglich zu schaben.)

Bis zum 5. Tage sind die Kratzeffekte sichtbar.

Josef A., Erstimpfung 11./1. 1906.

Nachimpfung 15./2. Kein Unterschied zwischen Impf- und Kontrollstelle. Nach 24 Stunden sind beide reaktionslose Kratzeffekte.

Nachimpfung 19./2. Gleicher negativer Ausfall.

Das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchungsreihe ist, daß die Wiederimpfung in den ersten Monaten nach der Erstimpfung fast immer zu einer deutlich wahrnehmbaren Reaktion führt — individuelle Verschiedenheiten scheinen die Stärke und Form dieser Reaktion zu bedingen; gemeinsam ist für sie, daß sie innerhalb der ersten 24 Stunden auftritt, nur zur Papelbildung führt und am 2. bis 4. Tage einzutrocknen beginnt.

3. Reaktionsformen bei wiederholter Revakzination.

In der Versuchsreihe pag. 70 (Abb. 19) war eine Kurve von allen übrigen verschieden gewesen: sie setzte um einen Tag früher ein als alle anderen, stieg sofort auf ein Maximum, das sie schon nach 24 Stunden erreichte, um dann sofort zu verschwinden.

Einer ähnlichen Kurvenform sind wir wieder im letzten Kapitel begegnet, bei Revakzinationen innerhalb der ersten Monate nach der Erstvakzination, während sie bei mir selbst 30 Jahre nach der Erstvakzination vorkam. Aber hier waren in der vorhergehenden Zeit zahlreiche Revakzinationen vorgenommen worden.

Bei Studium der ganzen Protokolle der fortgesetzten Revakzinationen an mir selbst kommen wir auch zu dem Schluß, daß diese Reaktionsform erst im Laufe der Wiederholung der Impfungen akquiriert worden ist.

Dr. v. P. Erstimpfung (1874) in den ersten Lebensmonaten, normaler Ablauf; zweite Impfung in der Militärzeit (1895), starke Pustelbildung und Fieber; gegenwärtig bestehen von diesen Impfungen links 4 blasse Impfnarben, rechts eine.

Über die 3. bis 8. Impfung (1903) sind genauere Aufzeichnungen geführt, weil sie gleichzeitig mit den Impfversuchen an Kindern vorgenommen wurden. (S. Tabelle pag. 98.)

Die 3. Impfung führte, obwohl ein Intervall von 8 Jahren seit der militärischen Impfung vorausgegangen war, nur zu einer Papelreaktion: leichte Rötung nach 24 Stunden, weiterhin Papel mit Bläschen, keine Area.

Einen viel stärkeren Erfolg hat die vierte Impfung, sie ist als beschleunigte Areareaktion zu bezeichnen. Die Rötung tritt wieder am 2. Tage ein, hat aber schon am nächsten Tage einen Radius von 2 *cm*. Maximum der Area am 5. Tage; das in der Papel gebildete Bläschen enthält klare Lymphe.

Die fünfte Impfung ist wesentlich in bezug auf die Zeit verkürzt. Während der Juckreiz bei 3) und 4) nach 48 Stunden begonnen hatte — ein Symptom, daß bei den Kindern leider nicht ausgiebig berücksichtigt werden konnte — beginnt er hier schon nach 14 Stunden. Nach 24 Stunden finden wir schon eine deutliche, von Areola umgebene Papel. Nach 48 Stunden ist die Rückbildung eingetreten.

Ganz ähnlich verhält sich die 37 Tage später vorgenommene 6. Impfung. Nun folgte eine Pause von einem halben Jahre. Jetzt scheint sich das Spiel zu wiederholen. Die erste Impfung ergibt wieder eine minimale Reaktion, die nächste wieder — wie Nr. 4 — eine stärkere Reaktion. Wir finden, trotzdem der Juckreiz schon nach 15 Stunden bemerkbar und schon nach 24 Stunden die Papelbildung ausgesprochen ist, ein weiteres Wachstum bis zum 4. Tage, dann erst ein Abklingen.

9. Impfung. 12./4. 1904. Intervall seit der letzten Impfung 4 Monate. 3 Impfstellen, Innenseite des l. Unterarmes. Nach 8 Stunden hochrote Papeln mit rosaroten Höfen, zirka 20 : 15, 8 : 10, 8 : 8. 3. Tag: braunrote flache Papeln, zirka 4 : 4 (keine genauen Messungen). Die Pigmentierungen nach diesen Papeln blieben noch durch mehrere Monate sichtbar.

10. Impfung. 22./10. 1904. 11⁰⁰ vorm. Intervall 6 Monate. 2 Stichelungen an der Innenseite des l. Unterarmes, Kontrolle.

Nummer	Datum	Intervall seit der letzten Impfung	Art der Impfung	1. Tag	2. Tag (nach 24 St.)	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	Weiterer Verlauf
3.	18./3. 1903	8 Jahre.	2 Impfstellen an der Außenseite des Armes.	—	Leichte Rötung.	Juckreiz, Papel.	< Juckreiz, > kleines Bläschen.	Braunrot, trockener.	—	8. Tag: braunrot, fast trocken.
4.	6./4.	19 Tage.	2 Impfstellen, (die eine bleibt ohne Reaktion), Kontrolle.	—	Gerötet, erhaben wie die Kontrolle, aber gelblicher.	Juckreiz, Rötung mit 2 *cm* Radius.	Kleines Bläschen, Infiltration, Area von 3 *cm* Radius. Eine Impfstelle der letzten Impfung wieder gerötet.	< Area noch > größer, tiefes Infiltrat. Das Bläschen entleert von selbst klaren Inhalt.	Areola fast verschwunden. Axillare Lymphdrüsen etwas empfindlich.	7. Tag: noch unregelmäßiger roter Hof. 8. Tag: Eintrocknung. 10. Tag: Kruste.
5.	20./4.	14 Tage.	2 Impfstellen, Kontrolle.	Nach 14 Stunden Juckreiz.	< Flache, aber > deutlich tastbare Papel mit geringer Infiltration und zarter, zirka 1 *cm* breiter Areola.	Areola verschwunden, Papel mit bräunlicherem Hofe. Noch geringer Juckreiz.	—	Bräunlich, kaum tastbar.	Wie ein Kratzeffekt.	10. Tag: 0.
6.	27./5.	37 Tage.	3 Impfstellen, Kontrolle.	Nach einigen Stunden die Impfstellen bräunlichrot, die Kontrolle rosarot.	< Nach > 20 Stunden alle Impfstellen flach erhaben, lebhaft bräunlichrot, um eine derselben eine blaßrote Areola zirka 6 *mm* breit.	Weniger erhaben, brauner, keine Areola.	—	Bräunliche, schuppende Stellen.	—	—
7.	12./11.	6 Monate.	2 Impfstellen, Kontrolle, nur eine Impfstelle zeigt Reaktion.	—	< Knötchen. >	Knötchen trockener.	Trockenes, bräunliches Knötchen.	—	Undeutliche Pigmentierung.	—
8.	4./12.	22 Tage.	3 Impfstellen an der Innenseite des Unterarmes.	15 Stunden Juckreiz.	Deutlich erhabene flache Papeln.	Heftiger Juckreiz, zarter, 8 *mm* breiter Hof. Kuppe der Papeln gelblicher.	< Juckreiz, > Bläschen, Infiltration; unregelmäßige Areola 1—3 *cm* breit.	—	—	—

10. Impfung.

Tag	Stunde	Zeit seit der Impfung	1. Impfstelle	2. Impfstelle	Kontrollstelle
22./10.	2^{00}	3 St.	gerötet, flach		
	3^{30}	$4^1/_2$ St.	10:4	6:6	gerötet, nicht tastbar
			gerötet, leicht erhaben		
	6^{00}	7 St.	Juckreiz	—	—
	6^{30}	$7^1/_2$ St.	10:5 tastbar	6:6 dtto.	2:2 flach
	8^{45}	$9^3/_4$ St.	17:10	11:8	3:3
23./10.	8^{00}	21 St.	14:8	10:8	fast verschwunden
			Stärker erhaben als gestern, die Mitte zeigt ein zart gelbliches Kolorit.		
	10^{00}	35 St.	13:6 Mitte stärker erhaben, gelblich	10:5	—
			4:4	4:3	—
24./10.	7^{30}	3. Tag	wieder starker Juckreiz Papel, der Hof ist fast verschwunden		—
25./11.	—	4. Tag	5:4 braun, trocken	4:3	—
			von ganz zarter, undeutlicher Rötung umgeben, wohl durch Kratzen		
26./10.	—	5. Tag	braunrot 4:3	4:3	—
4./11.	—	14. Tag	bräunlich, leicht schuppend 4:3.	3:3	—

Bei dieser Impfung wird die Reaktion schon gleichmäßiger. Sie führt nicht mehr zu Bläschenbildung, bleibt aber auch nicht torpid; die spezifische Reaktion, die Papelbildung, tritt zwischen 3 und $4^1/_2$ Stunden ein, das Maximum fällt zwischen 10 und 21 Stunden nach der Impfung.

Weitere Impfungen am 1./11., 5./11. 1904; 27./5., 3./6., 13./6., 20./6., 27./6., 10. u. 11./7., 21./7., 24./7. 1905; 19./2. 1906 geben wesentlich dasselbe Bild, das sich nun auch nicht mehr verändert, wenn längere Intervalle dazwischen liegen.

Es lag nun daran, ein lückenloses Bild einer solchen Reaktion zu erhalten gleichzeitig schwebte mir die Frage vor, ob bei ihrem Ablaufe lokale oder allgemeine Antikörper mitwirken; darum unternahm ich eine Reihe von Sukzessivimpfungen mit dem Intervalle von 6 Stunden.

Ich hatte mir vorgestellt, daß die Reaktionen mit bestimmten Tageszeiten zusammenfallen würden, ähnlich wie eine Tuberkulininjektion Fieber entweder am selben oder dann erst am nächsten Nachmittage zu bewirken pflegt. Ich hatte erwartet, daß die am Morgen gesetzten Impfstellen gleichzeitig mit denen zur Reaktion kommen würden, die erst mittags und abends gesetzt wurden. Das Experiment erwies aber, daß die Impfstellen ganz unabhängig voneinander ihre Reaktion durchmachen.

10 Sukzessivimpfungen vom 21./7.—23./7. 1905.

Impfungen		1.		2.		3.		4.		5.		6.		7.		8.		9.		10.	
21./7.	5^{00}	J.	C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	8^{00}	2 : 2	2:2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	11^{15}	3 : 2 t	2:2	J.	C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	11^{45}	4 : 4	4:4	5 : 5	3:2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
22./7.	2^{00}	4 : 4	3:2	3 : 2	1:1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	4^{30}	12 : 5	1:1	3 : 3t	2:1	J.	C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	6^{00}	12 : 10	1:1	3 : 3	2:2	2 : 2	?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	urtik.	7 : 7	—	4 : 4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	7^{45}	11 : 5	—	4 : 5	1:1	2 : 2	1:1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Urtik.	7 : 7	—	7 : 6	—	5 : 5 t?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10^{00}	10 : 6	—	6 : 8	—	3 : 3t	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Urtik.	7 : 5	—	5 : 4	—	2 : 3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10^{20}	13 : 9	1:1	6 : 5	1:1	4 : 3	2:2	J.	C	10^{20} Impfung, 10^{30} Quaddel 3:3, Hof 1—2 *mm* breit;											
	11^{30}	4 : 4 (12 : 10)	—	4 : 5	—	4 : 5	—	2 : 2	2:2	10^{45} undeutliche Quaddel, Rötung 6:5, Kontrolle: Rötung 4:4											
	12^{45}	12 : 9	—	7 : 5	—	5 : 6	2:2	2 : 3	2:2	ohne Quaddel.											
	1^{30}	12 : 7	—	7 : 6	—	6 : 7	—	3 : 3 t ?	2:2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2^{20}	12 : 7	—	10 : 5	—	7 : 7	—	6 : 4t	2:2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Urtik.	7 : 5	—	9 : 4	—	6 : 6	—	5 : 4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	4^{00}	12 : 7	—	9 : 6	—	6 : 8	—	9 : 6	2:3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5^{00}	12 : 8	—	6 : 5	—	8 : 9	—	10 : 6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	6^{00}	12 : 9	—	10 : 5	—	7 : 8	—	10 : 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Urtik.	8 : 6	—	5 : 4	—	7 : 7	—	—	—	J.	C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	7^{15}	9 : 7	—	7 : 5	—	7 : 7	—	11 : 7	—	2 : 2	2:1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Form:	Mamille	—	=	—	=	—	Papel	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

22./7.	9^{00}	6 : 5	—	5 : 4	—	7 : 9	—	12 : 8	—	2 : 2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	9^{45}	6 : 5 (12 : 7)	—	5 : 5	—	7 : 7	—	12 : 10	—	3 : 3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	11^{00}	5 : 5 (10 : 7)	—	4 : 4	—	4 : 6	—	10 : 8	—	4 : 4	—	J	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12^{00}	7 : 7	—	4 : 4	—	7 : 7	—	12 : 8	—	3 : 3	—	3 : 3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
23./7.	2^{00}	7 : 7	—	5 : 5	—	5 : 6	—	10 : 6	—	4 : 3	—	3 : 3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5^{15}	4 : 4	—	4 : 4	—	4 : 4	—	9 : 6	—	7 : 6	—	11 : 8	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Form:	Knopf	—	Knopf	—	Knopf	—	Mamille	—	flache Papel				—	—	—	—	—	—	—	—
	6^{00}	4 : 4	—	4 : 3	—	4 : 3	—	8 : 6	—	7 : 7	—	12 : 6	—	J	—	J (rechts)	—	—	—	—	—
	6^{30}	3 : 4	—	4 : 4	—	3 : 4	—	10 : 6	—	7 : 7	—	12 : 6	—	6 : 4	—	5 : 4	—	—	—	—	—
	7^{30}	5 : 4	—	4 : 4	—	3 : 4	—	10 : 6	—	7 : 7	—	15 : 6	—	2 : 2	—	2 : 2	—	—	—	—	—
	8^{30}	5 : 5	—	4 : 3	—	4 : 3	—	10 : 6	—	8 : 9	—	15 : 12	—	2 : 2	—	2 : 2	—	—	—	—	—
	9^{45}	5 : 4	—	3 : 4	—	4 : 3	—	9 : 6	—	7 : 6	—	15 : 12	—	2 : 2	—	2 : 2	—	—	—	—	—
	12^{45}	5 : 4	—	4 : 4	—	4 : 4	—	8 : 6	—	4 : 4	—	15 : 11	—	6 : 4	—	3 : 4 t?	—	J	—	J (rechts)	—
	1^{30}	5 : 4	—	4 : 4	—	4 : 4	—	10 : 6	—	5 : 6	—	20 : 13	—	6 : 4	—	4 : 4 t?	—	4 : 6	—	6 : 4	—
	3^{20}	4 : 4	—	3 : 3	—	3 : 3	—	6 : 5	—	4 : 4	—	15 : 11	—	10 : 5	—	3 : 3?	—	2 : 2	—	2 : 2	—
	6^{00}	4 : 4	—	3 : 3	—	3 : 3	—	3 (7:7)	—	4 : 6	—	15 : 12	—	7 : 6	—	3 : 3?	—	5 ; 4 t	—	3 : 3?	—
	10^{00}	4 : 4	—	3	—	3	—	2 : 3	—	4 : 2	—	3 (15:12)	—	3 (10:8)	—	3 : 3 t	—	12 : 6	—	4 : 3	—
	Form:	Knopf										Mamille				—	—	flache Papel	—	—	—
24./7.	7^{00}	unverändert								2 : 3	—	5 : 4	—	3	—	4 : 4	—	3 : 4	—	4 : 6	—
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Knopf				Papel	—	(15 : 9) Mamille	—	Papel	—
	10^{00}	4 : 3	—	3	—	3	—	3	—	2	—	4 : 4	—	3	—	4 : 4	—	3 (12 : 7)	—	7 : 5	—
	11^{30}	braunrote Knöpfchen										4	—	2	—	4	—	3	—	7 : 5	—
25./7.	6^{00}	alle Impfstellen links braun, rechts hellrot										—	—	—	—	hellrot	—	braun	—	hellrot	—
	1^{30}	die rechten gelbrötlich, wie Bläschen.										—	—	—	—	4 : 3	—	—	—	5 : 4	—
27./7.	—	3	—	2	—	2	—	2	—	1	—	2	—	1	—	3	—	2	—	3	—
		Moulage am 27./7. mittags. Farbige Tafel, Fig. 2, untere Reihe, Nummer 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8.																			
Nummer		1		2		3		4		5		6		7		—		8		—	

Es wurde der Durchmesser der hyperämischen Zone mit dem Maßstabe gemessen. Auf den ersten Blick erscheint die Rötung so unsicher begrenzt, daß man große Fehlergrenzen erwarten sollte. Bei einiger Übung aber ergeben sich vollkommen verwertbare Zahlen, was die geringen Differenzen zwischen den einzelnen Messungen beweisen. Auf p. 100 und 101 sind unter J die Durchmesser der mit Lymphe beschickten Stelle, unter C (Kontrolle) die Durchmesser des vorher angelegten, nicht infizierten Kratzeffektes verstanden. t (tastbar) bedeutet den Eintritt der deutlichen Papelbildung. t? (tastbar?), daß die Stelle nur undeutlich, noch nicht sicher zu tasten ist. Einige Male wurde neben der einfachen Inspektion auch die Anämisierung der Impfstellen durch Zug zwischen zwei Fingern ausgeführt und notiert, eine wie große Zone dabei urtikariell abblaßt. („urtik.“)

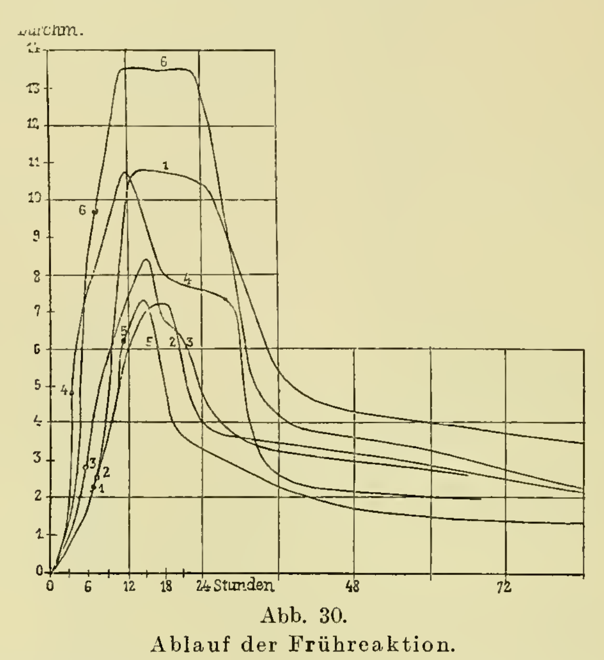


Abb. 30.
Ablauf der Frühreaktion.

Alle Sukzessivimpfungen der Versuchsreihe 21.—23./7. sind auf denselben Anfangspunkt bezogen.

Der schwarze Punkt in der Kurve bedeutet den Moment, in dem die Impfstelle tastbar wird.

Unter „Form“ ist die Gestaltung der Impfstellen in bezug auf die Hautfläche notiert: flach, wenn die Hyperämie gar nicht erhaben ist; Papel, wenn sie eine einfache Erhebung darstellt; „Mamille“, wenn in einer Erhebung das Zentrum stärker hervorragt; „Knopf“ endlich, wenn eine stärkere Prominenz besteht.

Zusammenfassung der Resultate der 6 ersten Sukzessivimpfungen:

(7—10 wurden nicht berücksichtigt, weil ihr Ablauf nicht bis zu Ende genau beobachtet wurde.)

Alle 6 Stunden Impfung: Beobachtung durchschnittlich alle $1^1/_2$ Stunden; längste Pause 3 Stunden.

Die Impfstelle war zum ersten Male tastbar zwischen 4 und 11 Stunden nach der Vakzination. Das Maximum der Lokalreaktion war erreicht zwischen 9 und 16 Stunden. Nach 15 Stunden betrug der kleinste Durchmesser (Durchschnitt aus den beiden Durchmessern) 7, der größte 13·5 *mm*. Die Involution begann nach 12—22 Stunden. Nach 48 Stunden war die Involution überall vollendet. Die Tageszeit der Impfung (Früh, Mittag, abends, Mitternacht) hatte keinen Einfluß auf die Entwicklung. Die ersten Impfungen entwickelten sich wohl etwas langsamer als die späteren: 1, 2 sind nach 6 Stunden 2—3 *mm* groß, 4 und 6 schon 7·5—9·5 *mm*, doch verhält sich die 5. Impfung wieder wie 1 und 2, so daß also eine deutliche Beschleunigung nicht nachzuweisen ist.

Sukzessivimpfungen vom 25.—27./7. 1905.

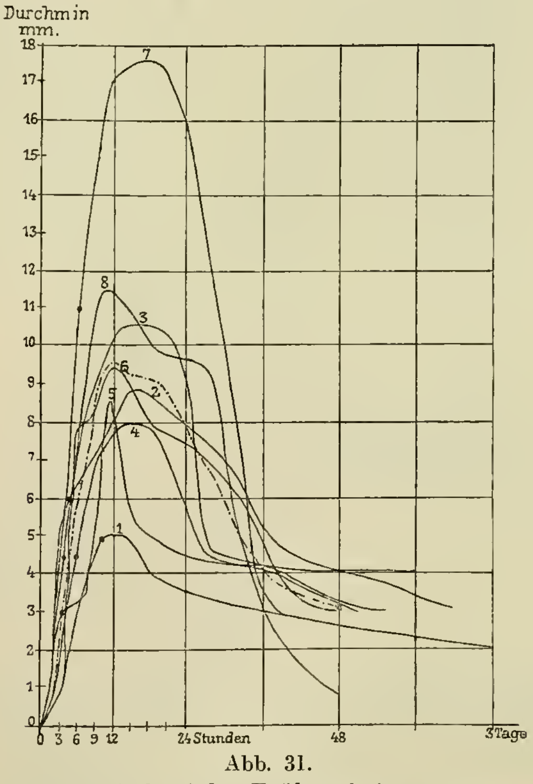


Abb. 31.

Ablauf der Frühreaktion.

Die 8 Impfungen am linken Arme sind auf denselben Anfangspunkt bezogen; die strichpunktierte Linie ist eine Durchschnittskurve aus allen.

12 Sukzessivimpfungen vom 25./7.—27./7. 1905.

		Links								Rechts			
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	1. 5.	2.	3.	4.
25./7.	10^{25}	1.J	—	—	—	—	—	—	—	1. J	—	—	—
	10^{45}	5:4	—	—	—	—	—	—	—	3	—	—	—
		Quaddel								ohne			
		2:2								Quaddel			
	1^{30}	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
	2^{30}	2 t ?	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
	5^{00}	3	2. J	—	—	—	—	—	—	1	2. J	—	—
	7^{30}	5 t	2	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
	10^{00}	5	7:5t	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—
	10^{45}	5:4	8:6	3. J	—	—	—	—	—	—	—	3. J	—
26./7.	1^{00}	4	9:4	2	—	—	—	—	—	—	2	2	—
	3^{00}	4	9:5	5:4t	—	—	—	—	—	—	4 t	2	—
	5^{00}	4	10:6	9:5	—	—	—	—	—	—	6	5t?	—
	6^{00}	4	10:6	10:6	4. J	—	—	—	—	—	6:5	4:5t?	4. J
	8^{00}	4	10:6	12:6	2	—	—	—	—	—	9:6	5:6t	2
	9^{00}	4	10:8	15:7	2	—	—	—	—	—	10:6	6:5	2
	12^{00}	4	10:7	13:8	5:4t	5. J	—	—	—	5. J	6:6	7:6	4:3t?
	2^{00}	4	8:6	13:8	7:5	2	—	—	—	2	7:5	7:5	4t
	4^{00}	3	9:5	15:8	9:6	3 t	—	—	—	2	7:5	9:5	5:4
	Form:	Kn.	Mamille		Papel					flach	Mam.		Papel
	5^{00}	3	8:6	14:7	8:5	3:4	6. J	—	—	3 t ?	8:6	8:7	6:5
	8^{00}	3:4	8:5	14:7	10:6	3	2	—	—	3 t ?	5	3(6)	5
	10^{00}	3:4	10:5	12:7	10:6	8:6	2	—	—	6:4 t	6:5	4	3(6)
	11^{30}	4	8:6	8:5	10:6	10:7	10:6t	7. J	—	10:5	6:5	5	6:5
27./7.	2^{20}	4	7:5	5	5	6:5	10:6	3	—	11:5	5	4	8:4
	6^{00}	4	6:4	5:4	4	4	12:7	10:12t	8. J	10:5	5	5	7:5
		Knopf					Papel			Mam.	Knopf		Mam.
	8^{00}	3:4	6:3	4	5	5:4	12:6	16:12	— I erneut. 8^{45}	12:7	6:5	6:5	8:5
	10^{00}	3	5:4	3	4	4	10:5	20:13	11:6 9^{30} 2	10:5	5	5	6:5
	12^{00}	—	—	—	—	—	10:6	17:12	3:2	13:6	—	—	7:5
Moulage, s. farbige Tafel Fig. 2, obere Reihe													
Nummer		9	10	11	12	13	14	15	16	—	—	—	—
	1^{30}	3	4:3	3	3	6:4	10:6	20:15	7:6	13:5	5	4	7:5
	5^{00}	3	4	3	4	4	10:5	20:14	13:7	12:5	4	4	8:5
	7^{00}	—	—	—	—	—	10:5	23:15	14:9	12:5	5	4	7:4
								Mam.	Papel		Knopf		Mam.
	8^{45}	—	—	—	—	—	—	20:15	14:9	12:5	4:5	4	7:5
28./7.	1^{00}	—	—	—	—	6:3	7:4	13:10	9:9	12:5	7:5	—	—
								Mam.	Papel				
	4^{00}	3	4:3	4:3	3	4:3	7:4	15:10	12:7	9:4	6:4	5:4	6:4
									Mam.				
	10^{00}	2:3	3	3	3	4	3	6:3	12:7	9:5	5:4	4:3	7:4
	12^{15}	2	3	4	3	3	3	3	2 (7:6)	10:4		4	7:5
1./8. (5.Tag)		1:5	2	2:5	2	2	2	2	2	1:5 und brauner Hof 7:4	2:5	2	2

8. Tag. Cyanotisch-bräunliche Stellen, ein zirka 1 *mm* durchmessendes Schüppchen tragend; wo dieses wegfällt, bleibt eine glatte Stelle.

Alle 6 Stunden Impfung an der Innenseite beider Unterarme. Mittags wurden ausgeführt 1 und 5, abends 2 und 6, mitternachts 3 und 7, morgens 4 und 8. Von einer Kontrolle wurde abgesehen, da die Ausgänge derselben schon von den früheren Versuchen her genau bekannt waren.

Links wurden die Impfungen durch $1^1/_2$ Tage fortgesetzt, rechts nur durch 1 Tag. Die erste Impfung rechts blieb ohne Reaktion, alle übrigen 12 Impfungen gaben sichere Reaktion.

Untersuchung durchschnittlich alle $1^1/_2$ Stunden.

Längste Untersuchungspause in den ersten 3 Tagen $3^2/_3$ Stunden.

Zusammenfassung über 8 Impfungen der linken Seite:

Die Impfstelle war zum ersten Male tastbar zwischen 4 und 9 Stunden nach der Vakzination. Das Maximum der Lokalreaktion war erreicht zwischen 9 und 13 Stunden p. v. Eine Beschleunigung in Erreichung des Maximums war nicht zu konstatieren (nach 9, 12, 13, 11, 12, 13, 13, 11 Stunden). Auch nicht gegenüber der letzten Impfreihe, vom 21.—23. /7., welche ihre Maxima zwischen 9 und 16 Stunden aufgewiesen hatte. Die Involution begann nach 12—21 Stunden (bei den früheren Sukzessivimpfungen zur selben Zeit, 12—22 Stunden). Kein Einfluß der Tageszeit. Gegenüber den gleichzeitigen Impfungen des rechten Armes entwickelten sich die Papeln rascher und begannen früher einzutrocknen.

Sukzessivimpfungen an der Innenseite des rechten Unterarmes:

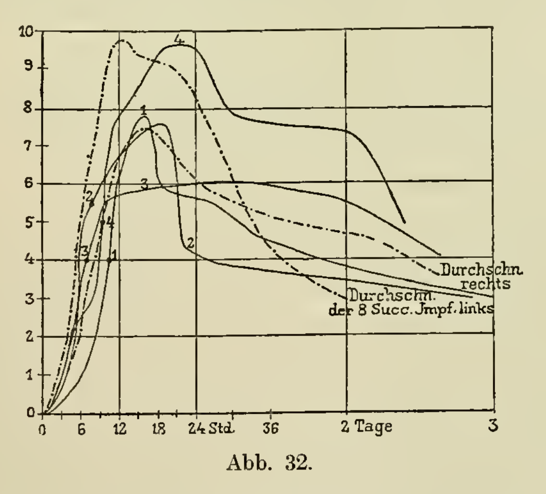


Abb. 32.

4 Impfungen am rechten Arme auf denselben Anfangspunkt bezogen. Mit „1" ist die erste positiv reagierende Impfung gemeint, die auf p. 104 als „2" bezeichnet ist; ebenso entspricht „2" der 3. Impfung usw. Die strichpunktierte Linie, die sich nach 12 Stunden zum Maximum erhebt, ist die Durchschnittslinie von Abb. 31; die Durchschnittslinie der Impfungen rechts verläuft träger.

Die Impfstelle ist zum ersten Male tastbar zwischen 8 und 10 Stunden p. v. (links 4—9). Das Maximum der Lokalreaktion wird erreicht zwischen 11

und 20 Stunden (links 9—13). Die Involution beginnt nach 16—24 Stunden (links 12—21); sie schreitet aber nur langsam vorwärts, indem starke, sukkulente Knötchen sich ausbilden, die erst am 3. Tage trockener werden.

Das Durchschnittsergebnis zeigt gegenüber dem Durchschnitte der 8 Impfungen links eine Verzögerung der Evolution um einige Stunden, hauptsächlich aber eine Verzögerung in der Rückbildung: nach 2 Tagen sind die Knötchen links durchschnittlich 3, die rechts noch 5 *mm* durchmessend.

Der rechte Arm war viel weniger zu Impfversuchen benutzt worden als der linke; ich führe darauf den verschiedenen Ausfall der Reaktion zurück.

Klinische Symptome der Frühreaktion.

Wenige Minuten nach der Impfung (Schabung der mit Lymphe beschickten Stelle in einer Fläche von zirka 2 mm^2) entsteht eine Quaddel von 2—3 *mm* Durchmesser, welche nach 10 Minuten deutlich ausgebildet ist, und sich mit einem 1—2 *mm* breiten roten Saume umgibt. Die Quaddel wird nach zirka 30 Minuten undeutlich, es bleibt nur ein rotes, nicht tastbares Fleckchen, das anfangs 4—5 *mm* durchmißt, später bis auf die leicht rötliche Stelle des Kratzeffektes verschwindet. Dieses Minimum der Ausdehnung ist nach 1—5 Stunden erreicht.

3—6 Stunden nach der Impfung beginnt ein neues Wachstum der Hyperämie. Sie ist anfangs noch makulös, wird 1—3 Stunden später (4—9 Stunden nach der Impfung) deutlich tastbar.

Die Erhebung begreift die ganze gerötete Partie. Sie stellt eine Effloreszenz dar, welche bei Inspektion zwischen Papel und Urtica die Mitte hält: Wenn man die Haut mit zwei Fingern auseinanderzieht, verblaßt die Hyperämie und es bleibt eine anämische, zart gelb gefärbte Stelle. Die urtikariell abblassende Zone ist anfangs etwas größer als die hyperämische. Inmitten der Papel ist die zentrale Impfstelle kaum erkennbar. Nun erfolgt ein rasches Wachstum bis zum Maximum der Flächenentwicklung. Wenn diese erreicht ist (9—16 Stunden p. v.) tritt die zentrale Partie, als unzweifelhafte Papel deutlicher hervor, während die Peripherie abschwillt (Mamillarform).

Der Kratzeffekt selbst nimmt eine gelblichrote Färbung an und gibt auf Druck einen kleinsten, blutigserösen Tropfen ab.

Die Peripherie blaßt immer mehr ab und verliert dabei ihre Erhabenheit. Die periphere Rötung zieht sich nicht immer linear zurück, sondern verschwindet mehr flächenhaft, nach Art der Area bei der Vollreaktion. Doch tritt niemals der Rand stärker hervor als die mittleren Partien. Nach 24—33 Stunden ist die Areola verschwunden.

Das zentrale Knötchen wird nun immer mehr erhaben (Knopfform); es erreicht sein Maximum ungefähr nach 36 Stunden; um diese Zeit ist es 4—5 *mm* breit, bräunlichrot und trägt an der Spitze einen gelblichen Schorf. Von nun an erfolgt allmähliche Eintrocknung. Nach 6 Tagen findet man ein braunes, hartes Knötchen, das bei Druck fast gar nicht abblaßt und ein schwärzliches Borkchen von 1 *mm* Durchmesser trägt. Im Verlaufe der nächsten Wochen verschwindet die Erhebung vollständig, es bleibt aber manchmal eine leichte Pigmentierung zurück, die durch mehrere Monate sichtbar sein kann.

Das Allgemeinbefinden ist gar nicht gestört; nur Juckreiz begleitet die Entwicklung der spezifischen Papel.

Auf der farbigen Tafel Fig. 2 ist die Moulage abgebildet, welche am 27./7. mittags von der Innenseite meines linken Unterarmes aufgenommen wurde.

Die untere Reihe von Knötchen sind die Impfungen der Versuchsreihe vom 21.—23./7., die obere die Impfungen vom 25.—27./7.

Hyperergische Frühreaktion bei Anwendung frischer, unverdünnter menschlicher Lymphe.

Von Josefa K., $3^1/_2$ Monate alt, erstgeimpft am 7. Juli 1906, wurde aus einer Impfstelle am 6., 7. und 8. Tage Lymphe entnommen und damit beim Kinde selbst sowie an meinem linken Unterarme Impfungen vorgenommen.

Beim Kinde verliefen die Impfungen des 6. und 7. Tages negativ, die des 8. Tages gab Frühreaktion: nach 24 Stunden leicht erhabenes Fleckchen (4 : 4), nach 2 Tagen 1·5 *mm*, nach 3 Tagen 1·0 *mm* durchmessend.

Bei mir war der Verlauf folgender:

12. Juli. An der Innenseite des l. Unterarmes 2 Impfstellen, 1 Kontrolle. Drehung der mit frischem Bläscheninhalt des 6. Tages beladenen Impflanzette.

11 Uhr vormittags: Impfung.

1 Uhr mittags (2 Stunden): flache Rötung; Kontrolle 2 *mm*, Impfstelle 3 *mm* durchmessend.

1 Uhr 30 Min. nachmittags ($2^1/_2$ Stunden): Impfstellen undeutlich erhaben, 4 *mm*.

2 Uhr nachmittags (3 Stunden): Kontrolle: rote Fleckchen 1 *mm*, Impfstellen deutlich erhaben (7 : 5, 4 : 4).

2 Uhr 15 Min. nachmittags ($3^1/_2$ Stunden): Kontrolle 1 *mm*, Impfstellen 9 : 7, 6 : 4, stark prominente, gelbliche Papeln.

3 Uhr 30 Min. nachmittags ($4^1/_2$ Stunden): Kontrolle 1 *mm*, Impfstellen 12 : 10, 9 : 7. Die Papeln sind 8förmig aneinandergestoßen, blaßgelb, urtikariell, umgeben von einer undeutlich begrenzten, etwa 35 : 18 großen Rötung.

4 Uhr 40 Min. nachmittags (6 Stunden): Papeln zusammengeflossen, 21 *mm* lang, 12 *mm*, beziehungsweise 10 *mm* breit. Rötung 25 : 25.

6 Uhr 35 Min. abends ($7^1/_2$ Stunden): Die Papeln sind zu einem biskuitförmigen, roten Gebilde vereinigt (30 : 14), zentral, entsprechend den Impfstellen sind stärker erhabene, blaßikterische Stellen (10 : 6, 5 : 5); die periphere Rötung ist nur mehr angedeutet.

13. Juli. 5 Uhr 45 Min. früh ($18^3/_4$ Stunden): Die ikterischen Stellen haben sich zu gelben Blasen umgewandelt (10 : 15, 6 : 4), die Papel ist zu einer roten Area (38 : 28) abgeflacht; die innere Zone ist hochrot, während die äußere zart rosa erscheint. Mamillarform.

11 Uhr vormittags (24 Stunden): Hellgelbe, stark erhabene Blasen (9 : 6, 6 : 4); hochrote, nur mehr wenig infiltrierte Area (37 : 31). Moulage (Fig. 3).

3 Uhr 45 Min. nachmittags ($28^3/_4$ Stunden): Blasen 9 : 5, 5 : 4; Area 30 : 24.

4 Uhr 40 Min. nachmittags (29 Stunden): Die mittlere Zone der Area beginnt abzublassen.

7 Uhr abends (32 Stunden): Ganze Area blässer. Von dem klaren Bläscheninhalt wird auf den eigenen Unterarm und auf die Haut eines Affen abgeimpft. (Serotherapeutisches Institut bei Prof. R. Kraus.) Keine nachweisliche Reaktion.

9 Uhr 30 Min. abends ($34^1/_2$ Stunden): 8 : 10, 5 : 4; starke Sekretion aus der angestochenen Blase. Undeutliche Areareste (40 : 32).

14. Juli. 6 Uhr früh (43 Stunden): Die Blasen sind trockener, gelbrot, mit bräunlichem Stich. Von der Area ist noch eine Spur von Schwellung zurückgeblieben, aber keine Rötung.

15. Juli (4. Tag): 9 : 6, 5 : 5; rotbraune, harte Blasen, die klaren Saft entleeren.

16. Juli (5. Tag): Blasen sezernieren nicht mehr.

17. Juli (6. Tag): 7 : 5, 5 : 5; trocken, nicht mehr so stark erhaben.

18. Juli (7. Tag): 7 : 5, 4 : 4; braun, trocken, teilweise schuppend. Moulage (Fig. 4).

20. Juli (9. Tag): Braun, schuppend, flach.

28. Juli (17. Tag): Glatte, glänzende Stellen, nicht tastbar, von der Farbe der umgebenden Haut.

Impfung mit dem Bläscheninhalte des 7. Tages.

13. Juli. 11 Uhr 30 Min. vormittags: Impfstelle. Kontrolle. Linker Unterarm. Methode wie oben.

1 Uhr 30 Min. nachmittags (2 Stunden): Kontrolle 1 *mm*, Impfstelle 5 : 3; rotes Fleckchen, flach.

1 Uhr 40 Min. nachmittags (2 Stunden 10 Min.): Kontrolle 1 *mm*, Impfstelle 6 : 3; undeutlich erhaben.

2 Uhr 30 Min. nachmittags (3 Stunden): Impfstelle 8 : 5; stark erhaben, gelbrötlich, bei Tag blaßikterisch. Kontrolle verschwunden.

4 Uhr 40 Min. nachmittags (5 Stunden): 10 : 7; ikterische Quaddel.

9 Uhr 30 Min. abends ($9^1/_2$ Stunden): 16 : 24.

14. Juli. 6 Uhr früh ($18^1/_2$ Stunden): Zentrum stärker erhaben (11 : 8), mit peripherer Rötung (23 : 20).

9 Uhr 40 Min. vormittags (21 Stunden): Zentrum gelbrot, stark erhaben; bei Zug ikterisch, leicht bläschenartig (10 : 8), Peripherie leicht erhaben, zart hellrot (25 : 20).

1 Uhr 5 Min. nachmittags (25 Stunden) und 6 Uhr 40 Min. abends (31 Stunden), Ziemlich unverändert.

15. Juli: 10 : 7, gelbrötlich, Area verschwunden.

17. Juli: 6 : 4.

18. Juli (6. Tag): Brauner, leicht erhabener Fleck.

20. Juli: Undeutlicher, nicht tastbarer Fleck.

28. Juli (16. Tag): Leicht pigmentierter, undeutlicher, nicht glänzender Fleck.

Impfung mit dem Bläscheninhalte des 8. Tages.

14. Juli. 11 Uhr vormittags: Impfung. Keine Kontrolle, Methode wie oben.

12 Uhr 30 Min. mittags ($1^1/_2$ Stunden): Flaches rotes Fleckchen (2·5 *mm*).

1 Uhr 5 Min. nachmittags (2 Stunden): 6 : 4, undeutlich tastbar.

2 Uhr 15 Min. nachmittags ($3^1/_4$ Stunden): Ikterische Quaddel (7 : 6).

3 Uhr 35 Min. nachmittags ($4^1/_2$ Stunden): 13 : 7, mit zart geröteter Umgebung.

6 Uhr 40 Min. abends ($7^1/_2$ Stunden): 18 : 8; Rötung 23 : 14.

10 Uhr 20 Min. abends (11 Stunden): 25 : 18.

15. Juli. 7 Uhr 15 Min. früh (20 Stunden): Undeutliche, begrenzte, gelbliche Quaddel (zirka 14 : 8), in die rötliche Area (33 : 25) übergehend. Mamillarform.

7 Uhr 15 Min. abends (32 Stunden): Mittlere Zone der Area abgeblaßt.

16. Juli (3. Tag): Rotgelbe Erhabenheit; ganz zarte Röte der äußeren Area.

17. Juli (4. Tag): Bräunlich-cyanotisch.

20. Juli (7. Tag): Undeutlicher, nicht tastbarer, braunrötlicher Fleck

28 Jul (15. Tag): Undeutliche minimale Pigmentierung.

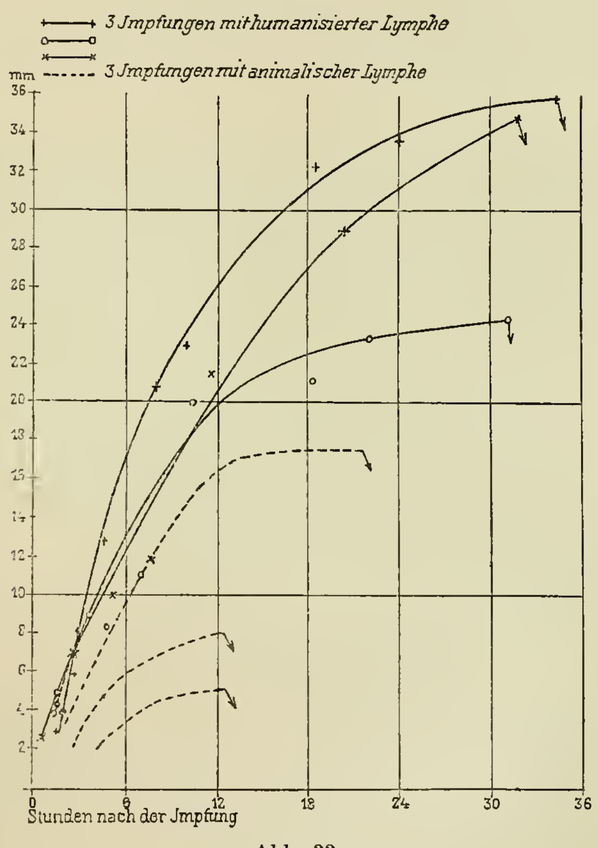


Abb. 33.

Vergleich des Ablaufes der Frühreaktion an derselben Hautstelle bei Anwendung von frischer menschlicher und von Glyzerinkälberlymphe.

+—+ Menschenlymphe des 6. Tages.

o—o Menschenlymphe des 7. Tages.

— Menschenlymphe des 8. Tages.

- - - - - Animalische Lymphe; stärkste (7), schwächste (1) und Durchschnittsreaktion von Abb. 31 (in anderem Maßstabe).

Ganz ähnlich verliefen weitere Impfungen meines Unterarmes mit frischer menschlicher Lymphe am 12. und 17. Jänner 1907.

Zusammenfassung der hyperergischen Frühreaktion:

Schon nach 2 Stunden beginnt sich die Impfstelle von der Kontrolle zu differenzieren, indem das rote Fleckchen sich vergrößert; innerhalb der dritten Stunde entsteht eine urtikarielle Papel, die rasch anwächst. Sie hat von Anfang an einen ikterischen Farbenton. Um die 8.—10. Stunde differenziert sich das Zentrum der Papel von der Peripherie, indem es stärker erhaben und gelblich wird, während die Peripherie sich als rote Area ausdehnt und gleichzeitig abflacht.

Die maximale Ausdehnung der letzteren ist nach ungefähr 30 Stunden erreicht, dann blaßt die Rötung ab, etwas später verschwindet auch die Schwellung.

Der zentrale Teil wird immer deutlicher ikterisch; bei der ersten Impfung verflüssigte sich der Inhalt, bei den anderen Impfungen nicht. In den nächsten Tagen erfolgt Schrumpfung; am siebenten Tage ist entweder noch ein brauner trockener Papelrest vorhanden oder eine braune, undeutlich tastbare Erhabenheit. Nach 15 Tagen sind die Stellen bis auf Spuren von Pigmentierung nicht mehr sichtbar.

Der Inhalt der Blase ist klar ikterisch. Eine Trübung und Pustelbildung erfolgt nicht.

Die Frühreaktion bei Anwendung frischer unverdünnter humanisierter Lymphe unterscheidet sich somit von der Reaktion bei Kuhlymphe nur in der Intensität der Erscheinungen: die Wirkung setzt früher ein, hält etwas länger an, statt einer Papel mit kleiner Area entsteht eine Blase, die von einem großen, intensiv roten Hofe umgeben ist.

Die Größe der Frühreaktion ist abhängig von der Quantität des eingebrachten Virus.

Daß die frische unverdünnte Menschenlymphe einen quantitativ so viel stärkeren Erfolg hat als die mit Glyzerin versetzte, abgelagerte Kuhlymphe, beruht vermutlich darauf, daß sie viel mehr virulentes Material enthält als diese.

Bei Verdünnung des Impfmateriales ließen sich nämlich analoge weitere Abstufungen in der Wirkung erzielen.

Bei der Diskussion meines Vortrages über die frühzeitige Reaktion bei der Schutzpockenimpfung[1]) hat R. Kraus den Einwand erhoben, die von mir beobachteten Reaktionen seien keine spezifischen, nur gegen den Vakzineerreger gerichteten, sondern sie könnten auch einer individuellen Empfindlichkeit gegen andere Bestandteile der Lymphe entsprechen.

---

[1]) Sitzung der k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien am 22. Juni 1906. Wiener klinische Wochenschrift 1906, 26, 28.

Ich hatte schon durch Kontrollimpfungen, die mit Glyzerin und Rinderserum benetzt wurden, zwei dieser Bestandteile ausgechslossen: die Konservierungsflüssigkeit und das artfremde Serumeiweiß der Kuhlymphe. Es war aber noch die Möglichkeit vorhanden, daß anderweitige, nicht spezifische Bakterien, die zufällig in der Lymphe vorhanden sind, bei mir die Papelbildung erzeugen.

Zu diesem Zwecke gab ich einen Tropfen Lymphe in 10 cm^3 Bouillon (Verdünnung 1 : 200), und verdünnte aus diesem Röhrchen weiter, indem ich je 0·5 des letzten Röhrchens in 10·0 cm^3 Bouillon einbrachte. Alle Röhrchen kamen auf 24 Stunden in den Brutofen. Die Vakzineerreger vermehren sich in Bouillon nicht, wohl aber akzidentelle Bakterien. Wenn diese kulturfähigen Bakterien die Träger der Reaktion sind, so muß die Impfung mit allen Kulturen ein gleichmäßiges Resultat geben. Ist die Reaktion an die Vakzineerreger gebunden, so muß sie progressiv mit der Verdünnung der Lymphe schwächer werden.

Nun erfolgte in keinem der Röhrchen überhaupt Wachstum akzidenteller Bakterien; die Lymphe erwies sich als „keimfrei". Die Reaktionen können somit nicht auf akzidentelle Bakterien bezogen werden.

Den zweiten Teil des Versuches, ob die Frühreaktion zur Menge des in der Bouillon gelösten Impfstoffes im Verhältnis steht, konnte ich mit den Bouillonverdünnungen ausführen; für diese Frage hatte es ja keine Bedeutung, ob Bakterien gewachsen waren oder nicht. Ich legte noch Aufschwemmungen von Lymphe mit physiologischer Kochsalzlösung 1 : 2, 1 : 3, 1 : 4 bis 1 : 2670 an, und führte mit 13 verschiedenen Verdünnungen 20 Impfungen an der Innenseite meines linken Unterarmes aus. Zur Kontrolle dienten zwei Stellen mit unverdünnter Lymphe und eine nicht infizierte Stelle. Die Impfung wurde so ausgeführt, daß zuerst ein Tropfen der Lösung aufgetragen und dann mit der Lanzette eine leichte Bohrung ausgeführt wurde.

24. Juni 1906. Versuch auf Eintritt der Frühreaktion bei verschiedenen Verdünnungen der Lymphe. In der Nähe zahlreiche Impfstellen aus den letzten Tagen. (S. Tabelle pag. 112.)

Nach dem Ausfalle des Versuches lassen sich 4 Gruppen von Erfolgen unterscheiden. Die Verdünnungen 2650 bis 640 Millionen verhielten sich wie die Kontrollstelle vollkommen negativ; Verdünnung 160—640 wurden erst nach 21—33 Stunden tastbar, die Papeln erreichten einen Durchmesser von 1 *mm*; Verdünnung 4—10 waren nach 7—10 Stunden tastbar, erreichten um diese Zeit einen durchschnittlichen Durchmesser von 4 *mm*; Verdünnung 2 und 3 verhielten sich wie die unverdünnte Lymphe: sie waren schon nach 3—5 Stunden tastbar, erreichten mit 10 Stunden ein Maximum von ungefähr 10 *mm* Durchmesser.

Schön demonstrabel erscheint die quantitative Abstufung nach 33 Stunden, wo die Areola der Mamillarform verschwunden ist, das zentrale Knötchen am deutlichsten hervortritt. Die erste Gruppe ist um diese Zeit überhaupt nicht mehr sichtbar, die zweite ist erst tastbar geworden mit zirka 1 *mm* Durchmesser, die dritte ist doppelt, die vierte viermal so breit.

Daß es sich in den ersten Gruppen nicht einfach um ein verspätetes Wachstum handelt, beweisen die Befunde am 4. und 6. Tage, wo alle Knötchen sich in Involution befinden.

Stunde der Revision	24./6.							25./6.				27./6.	29./6.
	3^{00}	4^{00}	5^{00}	6^{45}	8^{00}	9^{15}	10^{30}	9^{00}	5^{00}	9^{00}	9^{00}		
Zeit nach der Impfung (12 Uhr)	3 St.	4	5	$6^3/_4$	8	$9^3/_4$	$10^1/_2$	21	27	33	33. St. mittlerer Durchmesser	4. Tag	6. Tag
Unverd. Lymphe	1	1·5	4:3 t	6:5 t	6:4 t	7:5 t	10:7	4:4 (12)	4:4 t	4:3 t	4	2 t	2 t
	1 s	2·5:2 t	6:3 t	7:5 t	6:4 t	9:5 t	11:6	4:4 (12)	6:4 t	4:4 t		2 t	2 t
Verd. 1:2	3:2 s	5:4 t	8:5 t	7:5 t	12:5 t	13:7 t	15:8	6:6 (12)	5:3 t	6:4 t	4	2 t	2 t
	1	1	3:2	4:2 s	3:2 s	5:2 t	6:5	3:2	3:2 t	3:2·5 t		1 t	1 s
3	4:2 t	7:5 t	9:5 t	9:5 t	11:5 t	11:7 t	15:10	4:4 (14)	4:3 t	4:3 t	4	2 t	2 t
	1	4:3 t	6:3 t	6:3 t	6:4 t	7:5 t	12:7	4:4 (9)	4:4 t	5:3 t		2 t	2 t
4	1	1	1	2	1:2	2·5:2 t	5:3	2:1·5	1·5 t	1·5	2	1 s	1 s
	1	1	1	2	2·5:2	4:2·5 t	5:3	2:2	2 t	2 t		1 t	1 t
10	1 s	2 s	4:3 s	7:6 t	6:6 t	8:7 t	9:6	1·5	3:2 t	3:2 t	2	1 t	1 s
	1 s	1	2:2	2	1·5:2	2:2 t	4:3	2	2 t	2 t		1 s	1 s
40	1 s	1 s	1·5 s	2 s	1·5	2·5 t	3:3	2	2 t	2 t	2	1 s	1 s
160	1	1	—	—	—	1	—	—	1 t	1 s	1	0·5	—
	1	1	—	—	—	1	—	1·5 s	1 s	1·5 t		0·5	—
200	1 s	1·5 s	1·5 s	2	1·5	1·5	—	2 t	2 t	2 t	2	1 s	1 s
640	1	1	—	—	—	1	—	0·5	—	—	1	—	—
	1	1	—	—	—	1	—	1·5 s	1·5 t	2 t		1 t	1 t
2650	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
4000	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
80.000	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
1·6 M	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
32 M	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
640 M	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
Kontr.	1	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—

Durchmesser der Rötung in *mm*, t = tastbare, s = sichtbare Erhebung (Vorstufe der Tastbarkeit).

In ganz analoger Weise verlief ein zweiter Versuch, der am 1. Juli 1906 angestellt wurde:

Aus einem dicken Lymphröhrchen (k. k. Impfstoffgewinnungsanstalt) wurde der Inhalt (11 Tropfen) in eine Eprouvette geleert, dazu 33 Tropfen physiologischer Kochsalzlösung: weitere Verdünnungen in der Progression 1 : 4 bis 1 : 4000; alle Röhrchen wurden zentrifugiert; 1 : 4 bleibt deutlich, 1 : 16 schwach getrübt, die übrigen erscheinen klar. 14 Impfungen bei mir selbst, Innenseite des linken Unterarmes, durch Drehung der Lanzette innerhalb des Tröpfchens Vakzinationsflüssigkeit.

Beobachtung ungefähr alle 2 Stunden. Notierung der Durchmesser der Papel und Rötung sowie der Form der Papel.

Zeit 10^{45}	11^{15}	2^{45}	4^{00}	5^{30}	$6^{\underline{30}}$	$7^{\underline{30}}$	$9^{\underline{15}}$	$10^{\underline{45}}$	$2^{\underline{00}}$	6^{45}	10^{45}	$10^{\underline{15}}$
Stunden nach der Impfung	½	3	$5^1/_4$	$6^3/_4$	$7^3/_4$	$8^3/_4$	$10^1/_2$	12	$15^1/_4$	20	24	$35^1/_2$
Unverd. Lymphe		3:2·5	7:6 t	10:8 t	11:7 t	12:8 t	18:11	16:11	16:10	4:4	13:6	4 t
		0·5	6:3 t	8:5 t	8:4 t	9:7 t	11:8	9:7	12:10	5:4	7:4	3 t
Verdünng. 1:4	Überall gleichmäßige Rötung 2—3 (traumatische Reaktion)	1·5	4:3 t	4:3·5t	8:5 t	8:5 t	9:6	8:5	7:5	2·5:2	6:3	2·5 t
		1·5	4:2·5t	6:4 t	7:5 t	7:5 t	8:7	10:7	9:6	3:3	7:4	2·5 t
1:16		1	1·5	2:1·5s	1	1	1	1	0·5	0·5	0·5	0·5
		1	1·5	5:3 t	5:4 t	6:4 t	9:4	8:4	6:3	3:2	4:3	2 t
1:64		1	1·5	3:3 s	3:3 t	3:3 t	4:4	4:4	3:2	2	2·5	2 t
		1	1	1	1	1	1	1	1 s	0·5	0·5	—
1:250		2	1·5	1·5	2	1·5	1·5	1·5 s	2 t	1·5 s	1·5 s	1·5 t
		1·5	1·5	1·5	1	1	1	1·5 s	2 t	1·5 s	1·5 s	1·5 t
1:1000		1·5	1·5	1	1·5 s	1·5	1	1 s	1	1 s	1	1 t
		0·5	1	1	0·5	1	1	1	0·5	—	0·5	—
1:4000		1·5	2·0	2	2 s	1	1	1·5 s	1	1	1	1
		1	1·5	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Resultat: Bei konzentrierter Lymphe und bei Verdünnung 1 : 4 entsteht typische vakzinale Frühreaktion: nach 5 Stunden ist die Papel zu tasten, sie erreicht ihr Maximum der Ausbreitung in den nächsten 12 Stunden; 15 Stunden nach der Impfung ist das Zentrum überall stärker hervorgetreten, die periphere Zone abgeschwollen (Mamillarform); diese Zone ist bei der Revision nach 20 Stunden fast verschwunden, nur das Zentrum bleibt noch etwas länger sicht- und tastbar. Ähnliche kleinere Reaktionen entstehen bei je einer Impfstelle der Verdünnungen 1 : 16 und 1 : 64, ganz kleine bis 1 : 250; sie treten auch etwas verspätet in Erscheinung. Die Impfstelle 1 : 4000 bleibt ohne sichere Reaktion, von der Verdünnung 1 : 1000 ist eine Stelle nach 35 Stunden als kleinstes Knötchen tastbar.

Aus den vorliegenden Versuchen ziehe ich den Schluß, daß die Intensität der Frühreaktion quantitativ von der Menge der eingebrachten virulenten Materiales abhängig ist.

Hierin liegt ein wesentlicher Unterschied von der Erstvakzination, bei der wir gesehen haben, daß Verminderung des virulenten Ausgangsmateriales wohl eine Verzögerung, aber keine Verkleinerung des Prozesses bedingt.

Noch schärfer tritt dieses Gesetz in Erscheinung, wenn statt der mit Glyzerin versetzten und mehr oder minder abgelagerten Kälberlymphe frische menschliche Lymphe zur Verdünnung verwendet wird.

Der folgende Versuch wurde am 10./1. 1907 wieder im gewöhnlichen Impffelde, der Innenfläche meines linken Unterarmes ausgeführt: je 2 Impfstellen mit frischer konzentrierter Kinderlymphe, 3 Verdünnungsgraden und als Kontrolle gewöhnliche animalische Lymphe.

Bei der konzentrierten menschlichen ist schon nach 2 Stunden Papelbildung zu sehen, die Verdünnung 1 : 16 wird erst nach 6 Stunden tastbar, die Verdünnungen 1000 und 64.000, überhaupt nicht. Die Kuhlymphe hält die Mitte zwischen 1 : 1 und 1 : 16, sie wird nach $4\frac{1}{2}$ Stunden tastbar. Ebenso verhält sich die Größe der Reaktion: die konzentrierte humanisierte erreicht einen Durchmesser von zirka 30 *mm*, die Verdünnung 1 : 16 12 *mm*, die animalische 20 *mm*. (S. Tabelle pag. 115.)

Wenn man eine Abstufung der konzentrierten Lymphe in Verdünnungen der Progression 2 anlegen würde, so könnte man die Stärke der Kuhlymphe genau feststellen; die vorliegende Kuhlymphe würde etwa als $^1/_2$ Lymphe gelten können. Diese Methode der Virulenzbestimmung von Lymphe durch die Frühreaktion halte ich für Impfstoffgewinnungsanstalten für gut verwendbar.

Sie wäre folgendermaßen durchzuführen:

Ein Kalb wird nur mit 2 Insertionen an einer haarlosen Hautstelle vakziniert, die Vakzination daselbst jede Woche wiederholt. Nach etwa 2 Monaten dürfte ein genügender Grad von Überempfindlichkeit vorhanden sein, um das Kalb längere Zeit als Testobjekt zu benutzen.

Es werden dann von jeder zu untersuchenden Glyzerinlymphe 2 Insertionen durch zarte Bohrung ausgeführt, daneben je 2 Insertionen mit frischer menschlicher Lymphe des 7. Tages, und ihren Verdünnungen in Kochsalzlösung 1 : 2, 4, 16, 64. Nach 24 Stunden werden die Papeln gemessen und festgestellt, welcher Verdünnung der frischen Lymphe die Lymphsorte entspricht.

Sukzessivimpfungen bei anderen Revakzinierten.

Die bisher angeführten Versuche über die Frühreaktion Revakzinierter sind alle an mir selbst gemacht, und es wäre der Einwand möglich, daß sie einer individuellen Empfindlichkeit zu verdanken sind und keine allgemeine Geltung haben. Ich habe allerdings bei keinem andern Menschen so regelmäßige und so starke Wirkungen erzielt. Das mag daran liegen, daß ich niemanden andern so häufig geimpft habe, wie mich selbst; da sich

Versuch vom 10./1. 1907.

Stunden nach der Vakzination			2^{5}	2^{50}	3^{35}	4^{25}	5	6^{15}	7^{55}	10^{45}	12	16	18	22	26	31	46
a)	Humanis. Lymphe	konz.	8:5	11:7	14:10	16:11	*a, c, d* sehen aus wie frische Wanzenbisse: Große Quaddeln mit flachen, hellroten, unsicher begrenzten Höfen.	19:15 10:6	22:22 10:5	25:20 13:7	*a, i, k* Mamillarform (starkes, erhabenes Zentrum) *b—d* Quaddeln; *e—h* unsicher.	28:26 10:7	40:30 11:6	38:30 11:6	37:33 16:5	(45:40) 10:5	13:7 8:5
b)		konz.	5:4	7:4	10:7	12:9		14:8	15:11	18:12		22:16 8:6	30:20 13:8	Blase 30:23 15:9	27:20 18:9	(30:25) 12:8	13:8
c)		1:16	1·5	1	2			5:4	7:5	8:7		7:5	11:6 3	12:9 4:3	4:3	4:3	3
d)		1:16	1·5	1	2	3		5:4	6:5	6:6		8:8	15:10	12:9 5:5	6:5	6:5	4
e)		1:1000	1	1	1	2		4:4	4	2		2	—	—	Zentrum von *a* gelbe, herpesartige Blase.	—	Blasen von *a* und *i* trocken.
f)		1:1000	1	1	1	1·5		2	3	2		2	—	—		—	
g)		1:64000	1	1	2	1·5		2	2	2		2	—	—		—	
h)		1:64000	1	1	2	2		2	3	2		2	—	—		—	
i)	Animal. Lymphe	konz.	1	1	5:3	6		7:6	12:10 4	13:12 4		19:15 8:6	15:14 6:4	20:21 6:5	und. 9:6	6:5	6:5
k)		konz.	1	1	2	5:3		7:5	10:8	12:9		16:13	25:20 9:7	Bläschen 25:18 10:9	und. 9:6	(25:15) 10:6	10:6

ja auch bei mir die Überempfindlichkeit erst langsam zu einer gleichmäßigen Höhe ausbildete, so dürften auch andere Personen durch zahlreiche Impfungen in derselben Weise beeinflußt werden.

Die Existenz der Reaktion konnte ich aber fast bei allen Revakzinierten nachweisen; ein vollkommen negativer Ablauf der Revakzination findet sich überhaupt nur in den ersten Monaten nach der Erstimpfung und da nur in einem Teile der Fälle.

Johann Hayn, kräftig, 8 Jahre alt, mit Malaria in Spitalsbehandlung. Erstimpfung vor 2 Jahren; Revakzination am 26./6. 1906 in der Nähe alter Impfnarben. Drehung. Je 2 Impfstellen und Kontrolle. In gleicher Weise

Nachimpfungen an sechs Tagen.

	26./6.	27./6.	28./6.	29./6.	30./6.	1./7.	2./7.
1.	J	2 p	1	—	—	—	—
2.	J	2	1	—	—	—	—
	C	—	—	—	—	—	—
3.	—	J	2 p	1·5 p	2 p	1 p	1
4.	—	J	1·5 p	2 p	{3:2 Bläsch. Rötung 7:5	1·5 p 4:3 r	{2 gelblich 7:7 rötlich
	—	C	K	K	K	—	K
5.	—	—	J	1·5 p	{1·5 p Rötung 5:4	1·5 p	2 trocken
6.	—	—	J	2·0 p	2·5 p	1·5 p	1·5 „
	—	—	C	K	K	—	K
7.	—	—	—	J	1·5 p	2 p	2 p
8.	—	—	—	J	2 p	1·5 p	1·5
	—	—	—	C	K	—	—
9.	—	—	—	—	J	2·5	2·5:3 p
10.	—	—	—	—	J	3 p	2 p
	—	—	—	—	C	—	K
11.	—	—	—	—	—	J	4:4 p
12.	—	—	—	—	—	J	2 p
	—	—	—	—	—	C	K

J = Impfung, C = Kontrolle; die Zahl bezeichnet den Durchmesser der Rötung in *mm*; p = Papel, K = reaktionsloser Kratzeffekt.

Resultat: Bei einem vor 2 Jahren zum ersten Male geimpften Kinde ergaben sämtliche 12 im Laufe von 6 Tagen vorgenommenen Nachimpfungen Frühreaktion: kleine Papeln, die gewöhnlich nach 24 Stunden ihr Maximum erreichten, während die Kontrollen reaktionslos blieben. Nur eine Stelle (4) zeigt Entwicklung zu einem kleinen Bläschen mit peripherer Rötung; es ist am 5. Tage schon abgetrocknet.

Abimpfungen von diesem Bläschen 30./6. auf denselben Arm blieben ohne klinischen Effekt.

Die Frühreaktion ist hier nach jeder Impfung nachweisbar, sie ist nur quantitativ geringer und weniger auffallend als bei den Versuchen an mir selbst.

Dr. Sch., 26 Jahre. Erstimpfung mit 2 Jahren. Zarte Narben. Zweitimpfung am 16./1. 1907. Weitere Nachimpfungen täglich bis 26./1. Jedesmal 2 Impfstellen und Kontrolle. Linker Unterarm.

16./1.	17.	18.	19.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.
a) J.	$\tilde{2}$	$\widetilde{1{\cdot}5}:3$	$\widehat{2:4}$	$\widehat{2}$	$\widehat{2}$	2	—	—	—	—	2
b) J.	$\widehat{1{\cdot}5}$	$\widehat{2}$	$\widehat{2{\cdot}5}$	$\widehat{3}$	$\widehat{3}$	3	—	—	—	—	2
C.	$\widetilde{1{\cdot}5}$	K.	K.	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	*c)* J.	$\widetilde{1{\cdot}5}$	$\tilde{3}$	$\widehat{4}$	$\widehat{4}$	3	—	—	—	2
—	—	*d)* J.	$\widetilde{1{\cdot}5}$	$\widehat{2{\cdot}5}$	$\widehat{4}$	$\widehat{4}$	2·5	—	—	—	2
—	—	C.	$\widetilde{1{\cdot}5}$	K.	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	*e)* J.	$\tilde{3}$	$\widehat{4}$	$\widehat{4}$	3	—	—	—	2
—	—	—	*f)* J.	$\tilde{2}$	$\widehat{3}$	$\widehat{3}$	2·5	—	—	—	$\tilde{2}$
—	—	—	C.	—	K.	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	*g)* J.	$\tilde{2}$	$\widehat{3}$	$\widehat{3}$	2·5	—	—	2
—	—	—	—	*h)* J.	$\tilde{2}$	$\widehat{5}$	$\widehat{2{\cdot}5}$	2·5	—	—	2
—	—	—	—	C.	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	*i)* J.	$\widehat{2}$	3·5	$\widehat{4}$	$\widehat{3}$	—	$\widehat{2}$
—	—	—	—	—	*k)* J.	$\widehat{5}$	$\tilde{3}$	$\widehat{3}$	$\widehat{2}$	—	$\tilde{2}$
—	—	—	—	—	C.	K.	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	*l)* J.	$\widehat{5}$	$\widehat{6}$	$\widehat{5}$	$\widehat{3}$
—	—	—	—	—	—	—	*m)* J.	$\widehat{5}$	$\widehat{6}$	$\widehat{3}$	$\widehat{3}$
—	—	—	—	—	—	—	—	*n)* J.	$\widehat{5}$	$\widehat{7}$	$\widehat{3}$
—	—	—	—	—	—	—	—	*o)* J.	$\widehat{2}$	$\tilde{2}$	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	*p)* J.	$\widehat{5}$	$\widehat{3}$
—	—	—	—	—	—	—	—	—	*q)* J.	$\widehat{7}$	$\widehat{3}$

Trotzdem seit der ersten Impfung ein Intervall von 22 Jahren liegt, kommt es nur zur Papel- nicht zur Areolareaktion; anfangs finden aber die Impfungen ihr Maximum erst am 4. Tage (*a—f*). Dann verfrüht sich der Beginn der Involution: allmählich verschiebt sich das Maximum auf den 3. Tag (*g—m*), liegt schließlich (*p, q*) schon ganz deutlich am 2. Tage. Wir

sind also wieder bei der typischen Frühreaktion angekommen. Mit zunehmender Verfrühung nimmt die Größe der Reaktion zu, ähnlich wie wir dies bei den Versuchen an mir selbst gesehen hatten.

Dr. St. 31 Jahre. Erstimpfung vor 27 Jahren. Seither keine Impfung. 16./1. 1907. Zwei Impfstellen, linker Unterarm. Nach 24 Stunden Papeln 5 *mm*; 3. Tag Papeln in derselben Größe, von zarter Rötung (25 *mm*) umgeben. Die gerötete Fläche schwillt auch etwas an, erreicht am 4. Tage den größten Durchmesser, zirka 30 *mm*, verschwindet am 5. Tage unter Zurücklassung der Papeln, die am 7. Tage 4 *mm* groß, stark erhaben und von hämorrhagischer Pigmentierung umgeben sind.

Nachimpfungen am 3., 4., 5., 6., 7., 8. Tage nach der ersten Revakzination.

Das Verhalten derselben entsprach dem vorigen Falle. Anfangs Maximum am 3., später am 2. Tage. An stärkere Überempfindlichkeit erinnerte das Verhalten einer Impfstelle des 7. Tages: Nach 24 Stunden dunkelrote Papel von 15 *mm* Durchmesser; am nächsten Tage ist nur mehr das Zentrum tastbar, von hämorrhagischer Pigmentierung umgeben. 4. Tag: Knötchen 2 *mm*.

M. 27 J. Erstimpfung im 1. Lebensjahre. Revakzination im 11. Jahre.

Zweite Revakzination an 2 Stellen des Oberarmes 20./4. 1906; am nächsten Tage tastbar, am 3. Papeln 4 und 5 *mm*; am Morgen des 4. Tages tritt der Hof ein; gelbrote, unscharf begrenzte Papeln zirka 6 *mm* sind von einer infiltrierten, blaßroten Areola umgeben, die am 6. Tage ein Maximum von 50 *mm* erreicht. Die Zentren bilden sich nicht zu Papillen aus, sondern bleiben gelbrote, höckrige Papeln, die kleine Borken tragen.

Nachimpfungen am 4. Tage geben Frühreaktion: nach 24 Stunden sind sie 4 *mm* groß, am nächsten Tage schon kleiner.

Weitere Revakzinationen 8 Monate später am 16., 17., 18., 19., 22. Jänner 1907. Stets Papelreaktion mit maximaler Ausbildung am 3. Tage.

Am längsten fortgesetzt wurden die Revakzinationen bei D. J. 24 J. (seit der Kindheit nicht mehr geimpft), bei dem durch einen Monat täglich 2 Impfstellen infiziert wurden.

Die ersten Impfstellen wurden am linken Arme gemacht, alle übrigen auf einem kleinen Impffelde des rechten Unterarmes. Die ersten Impfstellen erreichten ihr Maximum am 3. Tage; schon die nächsten am 2. Tage.

Die Reaktionen wurden immer rascher. In den ersten 8 Tagen waren die Impfstellen 12 Stunden nach der Insertion noch nicht tastbar; nach 14 Tagen erwiesen sie sich nach 10 Stunden als tastbar, nach 3 Wochen schon innerhalb von 4 Stunden. Auch die Involution vollzog sich immer beschleunigter. Eine wesentliche Vergrößerung des Effektes ging mit der Verkürzung nicht einher.

Auch nach dem Ablaufe einer starken beschleunigten Areareaktion kann die Frühreaktion in typischer Weise vorhanden sein; sie bildet sich unabhängig von den umgebenden Reaktionen als lokaler Vorgang an jeder Insertionsstelle (p. 77).

Schlafende Keime.

Durch die Kenntnis der Revakzination wird uns der anomale Entwicklungsgang verständlich, den manche Insertionen bei der Erstimpfung nehmen, und welchen ich schon dort kurz erwähnt habe (pag. 24, Abb. 11).

Ein analoges Beispiel ist das folgende:

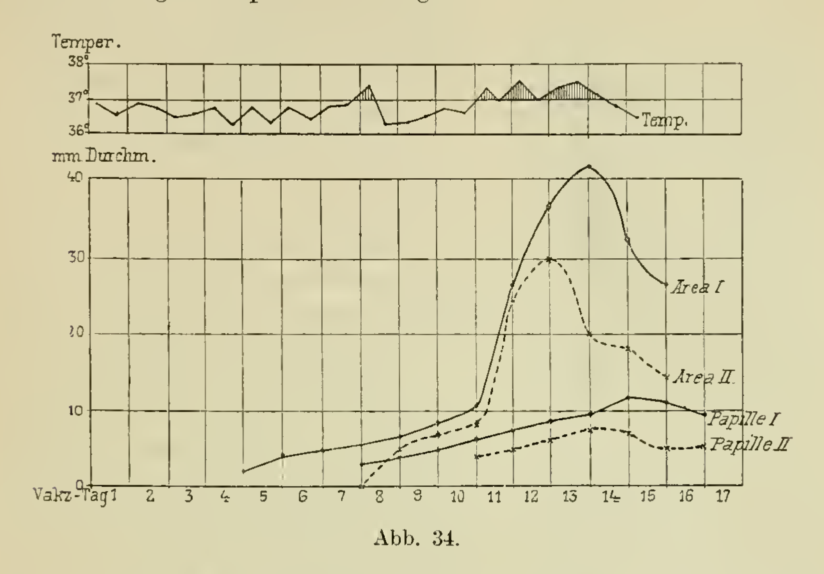


Abb. 34.

Franz K. 7 Monate alt, Erstimpfung am 16./1. 1906 an je 3 Stellen des Oberarme mittels Schnittmethode. In den ersten 3 Tagen ist keine Reaktion an den Impfstellen zu sehen, erst am 5. Tage zeigt sich eine der Impfstellen des rechten Armes (I) gerötet. Am 6. Tage deutliche Papel, erst am 8. Differenzierung. So lange sind alle anderen Stellen reaktionslos. Erst jetzt rötet sich auch eine Stelle des linken Armes (II), die Papel wächst ziemlich rasch an, ist am 11. Tage differenziert, umgibt sich gleichzeitig mit der ersten Impfstelle am 12. Tage mit Areola, deren Maximum sogar schon um einen Tag früher erreicht wird. Dementsprechend erfolgt auch der Stillstand in dem Papillarwachstum um einen Tag früher.

Der zweite Keim, dessen Entwicklung die durchbrochene Kurve wiedergibt, verhält sich ganz ähnlich wie eine Nachimpfung innerhalb der Reaktionszeit (Abb. 25, pag. 87): trotz des viel späteren Eintrittes der Papel erscheint die Areola zur selben Zeit wie an der ersten Reaktionsstelle. Die Papille der zweiten wächst parallel mit der ersten, aber in einer Distanz von 2 *mm*; sie kann sie nicht überholen, denn die Entwicklung beider wird gleichzeitig abgeschnitten.

Die einfachste Vorstellung für diesen Vorgang ist die, daß der vakzinale Keim in die Haut wohl eingebracht ist, dort aber zuerst keine Gelegenheit zur Entwicklung findet. Er schläft gewissermaßen, und wird erst durch irgendeinen Anlaß erweckt. Dieses Verhalten erklärt uns das Vorkommen

Schlafende Keime.

Abb. 35.
Nachimpfungen.
Franz S., 2 Jahre. Myxödem.
Sonst gesund.

abnorm langer Inkubationszeiten, welche von vielen Beobachtern notiert sind.

In einem Falle, den mir Dr. Monti jun. mitteilte, waren die 6 ausgeführten Impfstellen durch eine Woche ohne Reaktion geblieben, so daß der Arzt nochmals impfen wollte, aber vorher die Erlaubnis zum Baden gab. 2 Tage nach dem Bade zeigte sich Reaktion an einer Impfstelle, dann nach 24 Stunden an einer weiteren. Normaler Ablauf.

Hier hat wahrscheinlich der Hautreiz des Bades den Anstoß zum Aufwecken des Keimes gegeben.

In einer anderen, genau beobachteten Versuchsreihe scheinen die Phasen des vakzinalen Prozesses selbst für die Entwicklung der Keime maßgebend gewesen zu sein.

Bei dem Kinde (Abb. 35) wurden vom 20./1. bis 4./2. 1907 täglich je 2 Insertionen mit Kuhlymphe an den Oberarmen ausgeführt; zuerst 10 Impfungen links, dann 10 rechts, endlich die letzten 6 wieder links. Die Abbildung stellt den Verlauf von 24 Impfungen dar; zwei Impfungen *d* und *z'*, welche keinerlei Reaktion gaben, sind ausgelassen.

Der erste Pfeil mit einem Knopf stellt den Zeitpunkt der Insertion dar, die Areola ist schraffiert, die Papille schwarz angelegt. Die Zahl bedeutet das Maximum der Hyperämie (Areola) in Millimetern.

Die ersten 3 Impfstellen *a*—*c* geben zunächst keine Reaktion — die Keime schlafen. Erst die Impfstelle *e* verhält sich normal: nach 3 Tagen erscheint die Papel, am nächsten Tage erfolgt die Differenzierung, am 11. Tage beginnt die Areola und erreicht am 12. Tage ein Maximum von 40 *mm* Durchmesser.

Schon bei der nächsten Impfstelle sehen wir wieder eine Anomalie: obwohl gleichzeitig mit *e* eingeimpft, gibt *f* erst am 10. Tage Reaktion und verhält sich in bezug

auf die Ausbildung von Papille und Areola fast identisch mit der Stelle *n*, die 4 Tage später inseriert worden ist. *n* ist aber als normale Nachimpfung des 5. Tages anzusehen, also können wir auch von *f* sagen, daß hier der Keim 4 Tage geschlafen hat und gleichzeitig mit der Insertion von *n* erwacht ist. Das Erwachen des Keimes ist durch den gefiederten Pfeil angedeutet.

Wenn man in gleicher Weise die übrigen Insertionsstellen analysiert, so kommt man zu dem Schlusse, daß alle Keime von *a* bis *m* mit Ausnahme von *e* zunächst eingeschlafen sind und erst sukzessive erwachen. *o* ist der letzte Keim, der einschläft, alle übrigen *p* bis *z* beginnen ihre Entwicklung sofort nach der Insertion. Von ihnen kommen nur *p* und *q* noch zu Differenzierung, alle folgenden stellen typische papulöse Frühreaktionen dar.

Betrachten wir nun den Zeitpunkt des Erwachens der eingeschlafenen Keime: *a*, *b*, *c*, *i*, *k*, *m*, *o* verhalten sich wie die Frühreaktionen *t* und *u* des 10. Tages; erwachen also zur Zeit des Eintrittes der Areola bei der dominierenden Impfstelle *e*. Die andere Reihe *f*, *g*, *h*, *l* erwachte schon in einem früheren Augenblicke, zur selben Zeit, wo die ersten lokalen Erscheinungen bei *e* auftraten.

Wir werden also nicht fehlgehen, wenn wir annehmen, daß hier Veränderungen des Organismus, die mit der Impfreaktion in Zusammenhang stehen, das Erwachen der Keime beeinflußten.

Wodurch bei diesem Kinde eine so starke Tendenz zum Einschlafen der Keime gegeben war, ist nicht klar; daß es nicht einfache Lokalbedingungen der myxödematösen Haut waren, dafür spricht der Umstand, daß diese Tendenz im Verlaufe des Nachimpfungen aufhörte. Vom 8. Tage an (*p*) schlief keine Insertion mehr.

Am 7. Februar, am 18. Tage nach der ersten Insertion, wurden nochmals 7 Nachimpfungen ausgeführt, diesmal am Rücken. Auch von diesen blieb keine zurück, sondern sie gaben ganz gleichmäßig Frühreaktion: nach 24 Stunden fanden sich stark erhabene, wenig gerötete Papeln von 2—3 *mm* Durchmesser.

Die Wiederholung des Versuches, 35 Tage nach der ersten Vakzination, ergab dasselbe Resultat wie am 18. Tage.

Im alten Impffelde am linken Oberarme werden 9 Insertionen angelegt: 3 mit humanisierter Lymphe, 3 mit animalischer und 3 Kontrollen.

	humanisierte	animalische	Kontrolle
nach 5 Stunden	$\tilde{2}$ $\overset{\frown}{7}$ $\tilde{6}$	$\tilde{2}$ $\tilde{3}$ $\tilde{5}$	1 1 1
nach 22 Stunden	$\overset{\frown}{5}$ $\overset{\frown}{3}$ $\overset{\frown}{6}$	$\overset{\frown}{5}$ $\overset{\frown}{5}$ $\overset{\frown}{6}$	1 1 1
3. Tag	Papeln 2—3 *mm*		
4. Tag	nur noch reaktionslose, kaum unterscheidbare Kratzeffekte.		

Unter schlafenden Keimen verstehe ich Impfstellen, welche nicht in den nächsten Tagen nach der Insertion zur Entwicklung gelangen, sondern erst zu einem späteren Termine. Sie verhalten sich dann wie Nachimpfungen. Das Erwachen schlafender Keime kann durch äußere Ursachen oder durch den Ablauf der vakzinalen Entwicklung anderer Keime ausgelöst werden.

Zusammenfassung der Formen der Revakzination.

Jenner, der geniale Entdecker der Vakzination, hielt an dem Glauben fest, daß dic einmalige Impfung für das ganze Leben schütze. In jener Zeit wurde wohl die Revakzination versuchsweise ausgeführt, ihre modifizierten Erfolge wurden aber nicht für Analoga der vakzinalen angenommen, sondern für falsche Kuhpocken gehalten.

Als sich in den zwanziger Jahren des 19. Jahrhunderts die Fälle mehrten, wo Vakzinierte an echter Variola erkrankten, stellten Wolfert, Dornblüth und Harder die Tatsache fest, daß die Vakzination sowohl gegen Variola als gegen Vakzine selbst nur einen zeitweiligen Schutz verleihe. Sie erkannten ferner die Ähnlichkeit zwischen den abgeschwächten Blattern, der Variolois des Geimpften und den modifizierten Erfolgen bei der Revakzination.

Seither haben diese Anschauungen allgemeine Anerkennung bei den Impfärzten gefunden; sie lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

Der klinische Verlauf der Revakzination ist von dem der ersten Vakzination verschieden. (Voigt: bis in ein hohes Lebensalter.)

Diese Verschiedenheit besteht aus drei Faktoren:

1. Die spezifische Reaktion tritt früher ein.

2. Entsprechend diesem früheren Eintritte verläuft sie in den meisten Fällen abortiv, sie führt nicht zu vollständiger Pustel mit Areola und Fieber; in der Minderzahl tritt ein auffallend intensiver Erfolg ein (Fürbringer, Felix, Immermann).

3. Die einzelnen Impfstellen zeigen verschiedenes Verhalten.

„Im einzelnen", sagt Immermann, „können alle möglichen Grade der Abstumpfung und Abkürzung des örtlichen Prozesses zustande kommen; zuweilen machen sich auch noch daneben zeitliche Verschiebungen des Ablaufes geltend, die mit der jeweiligen Intensität und Dauer der spezifischen Reaktion in augenscheinlichem Zusammenhange stehen."

Bohn unterscheidet 5 Arten des Ausfalles der Revakzination:

„1. Der ideale oder volle Erfolg. — Nach einer 60—70 stündigen Latenzperiode brechen die Revakzinen als rote Knötchen aus, welche tags darauf vesikulös werden, mit einem Hofe sich umgeben und bis zum Schlusse des 7. Tages ihrer allseitigen Ausbildung entgegengehen. Am 7. und während des 8. Tages ist der Hof um die Impfbläschen, welcher sich mittlerweile stetig vergrößert hat, zu einer breiten Entzündungsgeschwulst

angewachsen, und dieser Rotlauf erreicht gewöhnlich viel weitere Dimensionen als bei vakzinierten Kindern und ist mit einer starken Infiltration des Zellgewebes verbunden... Die Temperatur, welche denselben Gang wie bei der Vakzination einschlägt, erhebt sich höher, bis über 40° C. Die späteren Krusten sitzen fest und lange, aber die Narben sind klein und verschwinden schneller als nach einer guten ersten Impfung.

2. Jener Ausfall der Revakzinazion, wo der Prozeß bereits mit dem 6. Tage seine Höhe erreicht hat. Alle Stadien sind etwas beschleunigt, aber auch die Verschwärung des Koriums hält sich oberflächlicher... Die Lymphe, aus den Vesikeln des 6. Tages entnommen, gibt vortreffliche Impfresultate.

3. Der mittelmäßige Erfolg. Die Inkubation beträgt 24—30 Stunden, innerhalb des 2. Tages beginnt das Jucken der Impfknoten. Im Laufe des 3. Tages hebt sich die Kuppe desselben und es entsteht um den Einstich eine blasige Erhebung der Epidermis. Am 4. Tage bedeckt eine mehr oder weniger ausgebildete Vesikel, mit oder ohne Nabel, die Höhe des Knotens. Achselschmerz spontan und auf Druck. Auf den 5. Tag fällt die Akme des Prozesses. Die Areola um das Bläschen greift weit aus, aber die febrile Reaktion des Körpers gewinnt wenig Bedeutung. Am 6. Tage sind die entzündlichen Lokalerscheinungen auf dem Rückgange, der Inhalt des Bläschens trübt sich, und am 7. und 8. Tage vertrocknen die Bläschen. Ihr Inhalt versagt bei der Inokulation.

4. Der ungenügende Erfolg. Die Knoten, welche nach geschehener Operation entstanden sind, fangen am Ende des 1. Tages an zu jucken. Am 2. und 3. Tage ist die Epidermis auf ihrer Spitze zu einem flachen, oft kaum deutlichen Bläschen erhoben, dessen Inhalt schnell trübe wird. Die Areola ist gering. Vom 4. Tage, dem Höhepunkte, gehen die Erscheinungen schnell bergab, und der spärliche Inhalt der Bläschen vertrocknet zu kleinen schwarzen Borken.

5. Der niederste Erfolg. Hier läuft die Umgebung der Einstiche, in den ersten Stunden post revaccinationem, mehr quaddelförmig als papulös auf. Die lichtroten Anschwellungen beginnen schon nach 24 Stunden ihre Involution.

6. Bei absolutem Fehlschlagen der Revakzination entstehen flache oder knotige Entzündungsherde an den Einstichen, welche ohne Jucken und Brennen sich involvieren; oder die Stichwunden verheilen geraden Weges ohne nennenswerte Reaktion."

Seit dieser klassischen Beschreibung Bohns hat die Klinik der Revakzination keine wesentliche Ergänzung erfahren.

Bei der Einteilung der Revakzinationsformen kam es den Impfärzten vor allem auf den Grad des Erfolges an; die Frage war darauf gerichtet, ob der Impfling als blatternimmun gelten könne. In der älteren Auffassung hieß dies, ob der Blatternstoff, der sich in dem Intervalle seit der Erstimpfung aufgehäuft hatte, durch die Wiederimpfung auch wirklich ausgebrannt und damit die Disposition zu einer weiteren Erkrankung auf längere Zeit gelöscht sei. Dieses Urteil konnte man sich nur erlauben, wenn eine beträchtliche Reaktion stattgefunden hatte. In die modernen Anschauungen übertragen, wäre es die Forderung, daß der Revakzinierte durch einen neuen Ictus immunisatorius wieder genügend aktive Immunität erlangt habe, um einer späteren Blatterninfektion Widerstand zu leisten.

Zur Zeit der Impfung von Arm zu Arm war dann noch eine Frage wichtig: ist die Impfpustel zur Weiterimpfung zu verwenden, in anderen

Worten: ist der Infektionserreger abgetötet worden oder hat er sich in der Haut vermehrt?

Meine Arbeit ging von rein akademischen Gesichtspunkten aus: ich wollte alle für den vakzinalen Prozeß spezifischen Erscheinungen feststellen, gleichgültig, ob sie groß oder klein, überimpfbar oder steril seien. Auf Grund der Serumkrankheit, bei der als wichtigstes Unterscheidungsmerkmal das zeitliche Verhalten der Reaktionen hervorgetreten war, legte ich zunächst dieses Moment als Maßstab an die revakzinalen Erscheinungen. Hier ergaben sich auch charakteristische Unterschiede. Der Höhepunkt des vakzinalen Prozesses erfolgte bei Erstvakzinen am 9.—12. Tage nach der Insertion, bei Revakzinen verschieden, je nachdem sich eine Area entwickelte oder nicht: bei Areabildung am 6.—9. Tage, ohne Areabildung am 2.—4. Tage.

Ein Vergleich mit den alten Einteilungen ergab, daß trotz der Verschiedenheit des Einteilungsgrundes die Formen sich in ähnlicher Weise absondern: die Fälle mit langer Reaktionszeit sind dieselben, welche die älteren Autoren vermöge der Areaentwicklung als zur Ausbrennung des Pockengiftes für genügend erklärten, dieselben, welche sich auch als überimpfbar erweisen. Die kurzfristigen Reaktionen sind gleichzeitig klein und steril.

Wir sehen somit, daß ein tiefer innerer Zusammenhang zwischen allen drei Einteilungsgründen bestehen muß: zwischen Reaktionszeit, Reaktionsgröße und Entwicklung des Infektionserregers.

Diesen Zusammenhang erkennt man am besten bei Sukzessivimpfungen nach der Erstvakzination (p. 88, Abb. 26).

Impfungen in der Zeit zwischen der Erstimpfung und der darauffolgenden Allgemeinreaktion verhalten sich anfangs ungefähr wie die erste Impfstelle, werden aber vorzeitig in ihrer Entwicklung abgeschnitten.

Das Stadium der Latenz und der Papel ist kurz, es folgt eine scharfe Differenzierung von Papille und Area; die Papille entwickelt sich rasch weiter zum Bläschen und wird gleichzeitig mit der Erstvakzine, die sie an Größe niemals einholt, zur Pustel, worauf die Involution beginnt. Die Areola tritt gleichzeitig mit der Areola der Erstvakzine ein; ihre Größe steht im Verhältnis zur Ausdehnung, welche die Pustel bis zu diesem Termin erreicht hat. Je später die Revakzine gesetzt ist, desto kleiner fällt sie aus. Alle nachgeimpften Pusteln verlieren ihre Virulenz gleichzeitig mit der ersten Pustel. (Beclère, Chambon und Ménard s. p. 148.)

In dieser Auffassung der nachgeimpften Vakzinen befinde ich mich in Übereinstimmung mit allen älteren Autoren. „Der Verlauf", sagt Bohn, „wird um so schneller, je später die Nachimpfung geschehen ist, und lassen

sie gewissermaßen das Bestreben wahrnehmen, ihre Vorgänger einzuholen, um gleichzeitig am Ziele der Reife oder Abtrocknung mit ihnen anzukommen.“ Nobl ist der einzige, der in jüngster Zeit dieser alten Erfahrung widersprochen hat. „Dabei lief die Impfung im Gebiete der Revakzination an allen Insertionsstellen mit den typischen Merkmalen der vollvirulenten Pustulation ab, ohne eine Abschwächung der Phänomene, eine Abkürzung der Entwicklungsphasen oder eine Abortion des Verlaufes aufzuweisen.“ Der erste Teil ist richtig: die beschleunigte Pustelreaktion gleicht in ihrem Aufbau, ihrer runden, grauen Papille, ihrer regelmäßigen Areola der Erstvakzination; der zweite Teil ist aber mit meinen Befunden nicht vereinbar. Der Irrtum ist nur durch den Mangel genauer Messungen und täglicher Beobachtung erklärlich.

Dagegen pflichte ich Nobl in seinen gegen L. Pfeiffer gerichteten Ausführungen bei, daß nämlich die Nachimpfung viel länger gelingt, als dieser aus theoretischen Gründen haben möchte. Pfeiffer sagt, daß Sukzessivimpfungen oder Autoinokulationen Vakzinepusteln mit Areola bis zum 4., spätestens bis zum 6. Tage geben; die später gesetzten Impfstellen abortieren. Er stützt sich dabei u. a. auf Layet, der aber andere Zahlen angibt: „Im allgemeinen ist die Immunität beim Menschen — bei normaler Entwicklung der Vakzine — erst vom vollen 8. Tag, d. h. vom 9. Tage angefangen, gut erworben.“ Layet bringt in seinen Tafeln Nachimpfungen der 5. Tages, bei denen das Zurückbleiben der Pustelgröße deutlich sichtbar ist.

Der Tag, an dem die letzte Reaktion mit Papillenbildung aufhört, ist ebensowenig allgemein zu bestimmen, wie der des Eintrittes der Areola oder des vakzinalen Höhepunktes; die Zeit variiert nach der Virulenz der Lymphe, der Anzahl und Größe der Impfpocken und individuellen Schwankungen. Wenn Nobl noch bei einer Nachimpfung des 11. Tages Pustelbildung eintreten sah, während — von älteren Autoren abgesehen — Keisuke Tanaka den letzten positiven Fall am 8. Tage verzeichnet, so liegt das jedenfalls an solchen Verschiedenheiten.

Versuche Nourneys geben einen Beweis für diese Auffassung: bei den mit verdünnter Lymphe geimpften Kindern, wo die Areola spät auftrat, erreichten die Nachimpfungen eine viel höhere Ausbildung als bei den rascher reagierenden, mit unverdünnter Lymphe geimpften.

In einem wichtigen Ergebnisse trennen sich meine Befunde von den Angaben der früheren Autoren; bei weiterer Fortsetzung der Nachimpfungen zeigt sich nicht Immunität, sondern die stereotype Wiederholung kleiner, kurzfristiger Reaktionen, welche ich Frühreaktion genannt habe.

Diese Frühreaktion findet sich auch in den nächsten Monaten und Jahren nach der Erstvakzination als regelmäßige Erscheinung.

Die meisten Fälle, welche in den Impfstatistiken als negative gelten, sind nach meiner Auffassung noch als positiv anzusehen; ich nehme als positiv jede Veränderung der Impfstelle, welche auf das spezifische Virus bezogen werden kann. Wenn man erst nach 7 Tagen die Impfstellen revidiert, sind die meisten Frühreaktionen schon so weit reduziert, daß man ihre spezifische Reaktion nicht mehr nachweisen kann. (Farbige Tafel, Fig. 2, 4.)

Aber auch bei täglicher Inspektion werden diese kleinen Reaktionen übersehen, wenn man große Insertionsstellen mit der Schnittmethode gesetzt hat; sie verschwinden dann in der traumatischen Reaktion.

Bei vorsichtiger Anlegung kleiner Insertionen durch Drehung der Lanzette, durch Anbringung von nichtinfizierten Kontrollstellen kann man sich überzeugen, daß der negative Ausfall der Revakzination ein verhältnismäßig — gegenüber den bisherigen Angaben — sehr seltener ist. Bei Revakzination nach mehrjährigem Intervalle ist nach meiner Erfahrung jedes Kind zur Reaktion zu bringen. Bei der Versuchsreihe von Oktober 1906 z. B. zeigten die wenigen Kinder, die nicht sogleich reagierten, bei der 5 Tage später erfolgenden Impfung, einen — in meinem Sinne positiven — Erfolg. Der Prozentsatz der nicht angegangenen Impfstellen des Revakzinierten war nicht größer als bei den gleichzeitig geimpften Erstimpflingen, entspricht also nicht einem Immunitätsunterschiede, sondern technischen Fehlern.

Wirklichen negativen Ausfall, vollkommene Immunität im Sinne von Unempfindlichkeit, habe ich nur in den ersten Monaten nach Erstvakzination gefunden (p. 96), und auch da nur in wenigen Fällen. Revakzination, auch bei starkem Ausfall, scheint sie nicht mehr hervorzubringen. Hier finden wir auch in den ersten Wochen nach der Impfung die Frühreaktion als regelmäßiges Vorkommnis (p. 77, 114—118).

Während alle anderen Reaktionsformen den Impfärzten wohl bekannt sind, wird die Frühreaktion nicht recht gewürdigt. Bohns fünfte Form entspricht wohl der Zeit nach der Frühreaktion — die Beschreibung: „mehr quaddelförmig als papulös" wird aber dem Formenablauf der Frühreaktion nicht gerecht. Kleine papulöse Frühreaktionen können wir in den „flachen oder knotigen Entzündungsherden an den Einstichen" vermuten, welche Bohn unter den Zeichen des absoluten Fehlschlagens der Revakzination erwähnt. Er mißt ihnen also keine spezifische Bedeutung bei.

Nur Reiter (1846) stand auf einem ähnlichen Standpunkt wie ich. „Impft man einen Menschen, der die Kuhpocken schon überstanden hat, zum zweiten Male mit Kuhpocken vom Arme eines Vakzinierten, so erfolgt jedesmal an der Stelle der Impfung eine Wirkung. Besteht nur eine ganz geringe Empfänglichkeit, so wird sich nur eine Hautröte bilden, die innerhalb von 24—36 Stunden wieder verschwindet. Je mehr sich der auf die Wiederimpfung folgende Ausschlag der Blatterform nähert, desto später sieht man an der Stelle der Impfung eine Wirkung des Stoffes. Eine ganz erfolglose Revakzination... gibt es nach meinen Beobachtungen nicht, und die unvollkommensten

Formen des Hautausschlages werden nur deshalb zur erfolglosen Revakzination gerechnet, weil sie am 8. Tage schon wieder verschwunden sind.“

Gegenwärtig ist die Kenntnis der kleinen Frühreaktionen gänzlich in Vergessenheit geraten. Alle Autoren sprechen nur von Immunität wie von einer absoluten Unempfindlichkeit.

Durch fortgesetzte Revakzinationen ist es mir gelungen, die Frühreaktion besonders deutlich zu machen, und daher ein ganz exaktes Bild des Verlaufes zu gewinnen:

Innerhalb der ersten Stunden nach der Insertion entsteht schon die Papel, erreicht nach 24 Stunden ihren Höhepunkt und involviert sich dann langsam (frühzeitige Papelreaktion).

Manchmal erreicht die Papel eine bedeutende Größe, ihr Zentrum tritt dann stärker hervor, während die Peripherie bei weiterer Ausbreitung abschwillt (Mamillarform). Die periphere Rötung, welche der Areola analog ist, verschwindet zuerst im Laufe des zweiten Tages, die Papille tritt noch stärker hervor, bleibt aber papulös und bildet sich langsam zurück (frühzeitige Areolareaktion).

Bei Anwendung sehr virulenter Lymphe kann die Frühreaktion besonders stark ausfallen. Sie entsteht dann schon in der dritten Stunde nach der Impfung, die Areola erreicht einen Durchmesser von 30 *mm*, die Papille bildet sich zu einer Blase mit klarem, ikterischem Inhalt aus, der nicht virulent ist. Die Areola verschwindet aber schon am Anfange des 2. Tages, die Blase trocknet rasch ein.

Mehrfache Wiederimpfung in kurzen Intervallen verleiht also nicht nur keine Unempfindlichkeit, sie führt im Gegenteil zu einem Stadium der Überempfindlichkeit.

In Anlehnung an den Ausdruck „Allergie“ für die durch die Impfung hervorgebrachte Veränderung der Reaktionsfähigkeit nenne ich diese besonders beschleunigte und verstärkte Form „hyperergische Frühreaktion“.

Längere Zeit nach der Erstvakzination finden wir das Gegenstück dieser Abart: langsame, kleine Reaktionen.

Am zweiten bis dritten Tage entsteht eine Papel, welche entweder schon am nächsten Tage zu schrumpfen beginnt, oder sich noch 1—2 Tage fortentwickelt. Sie kann entweder ohne weitere Veränderung zurückgehen, oder in ihrem Zentrum eine undeutliche gelbliche Verflüssigung zeigen, die dann zu einem Schorf eintrocknet.

Je mehr Jahre nach der Erstimpfung verflossen sind, desto häufiger kommt es vor, daß einzelne Impfstellen sich nicht mit den kleinen Reaktionen begnügen, sondern Zeichen einer Nachahmung der Erstvakzination zeigen: innerhalb der Papel bildet sich dann eine schärfer markierte Papille; je größer diese wird, desto größer ist auch der rote Hof, die Areola, die sie erzeugt.

Diese erreicht ihr Maximum immer noch bedeutend früher als bei der Erstvakzination. Ich nenne diese Form die beschleunigte Areareaktion.

Gewöhnlich ist die maximale Ausdehnung des Prozesses auch viel geringer als bei der Erstvakzination; in einzelnen Fällen aber sind die entzündlichen Erscheinungen von ganz bedeutender Mächtigkeit; sie sind dann auch von Fieber und starken Allgemeinerscheinungen begleitet, während sonst die Revakzinationseffekte ohne nachweisliche Allgemeinsymptome verlaufen.

Diese Form bezeichne ich als hyperergische beschleunigte Reaktion, indem ich den exzessiven Ausfall als ein Symptom der Überempfindlichkeit ansehe. Sie entspricht der 1. Gruppe Bohns, dem „vollen Erfolge".

Die einzelnen Revakzinationsformen sind in ihrem Auftreten nicht an bestimmte Intervalle nach der Erstimpfung gebunden. Man könnte denken, daß z. B. nach einem Jahre stets Frühreaktion, nach 10 Jahren stets beschleunigte Areareaktion vorkommen müsse. Viele Autoren haben jedenfalls eine ähnliche Vorstellung gehabt, sonst wäre es ein müßiger Streit, eine genaue zeitliche Grenze festsetzen zu wollen, zu welcher der vakzinale Schutz erlischt.

Die Veränderung der Reaktionsfähigkeit, die Allergie, welche der Mensch durch die Vakzination erwirbt, ist sicher individuell sehr stark verschieden: es gibt Menschen, welche 30 Jahre nach der Erstvakzination die Revakzination mit einer kleinen Frühreaktion abmachen, während andere schon nach wenigen Monaten starke Reaktionen zeigen.

Der Übergang der einzelnen Reaktionsformen ist klinisch ein ebenso fließender wie zeitlich; daher läßt sich eine exakte Statistik schwer machen und Angaben verschiedener Autoren variieren ungemein stark in bezug auf den Grad des Ausfalles der Revakzination.

In der großen Statistik von Heim, die den Vorteil der Aufstellung durch denselben Beobachter hat, finden wir, daß bei Nachimpfungen in den ersten 5 Jahren 83% der Revakzinen „ohne Erfolg" blieben, also minimale Reaktionen geben, während bei 2% hyperergische beschleunigte Reaktion auftritt; nach 10—15 Jahren sind 64% „erfolglos", 10% hyperergisch.

Revakzinationen von Heim.

	Anzahl der Fälle	%	Anzahl der Fälle	%	Anzahl der Fälle	%	Anzahl der Fälle	%	Anzahl der Fälle	%
Echte Pocken	27	2·0	83	5·8	120	9·6	72	5·9	137	7·3
Modifiz. „	70	5·2	175	12·3	207	16·6	187	15·5	206	10·9
Falsche „	138	10·2	204	14·3	124	9·9	105	8·7	81	9·5
Ohne Erfolg .	1107	82·6	956	67·6	809	63·9	826	69·9	1444	72·3
	1342		1418		1260		1190		1868	
Alter der Revakzinierten	1—5 Jahre		5—10 Jahre		10—15 Jahre		15—20 Jahre		20—40 Jahre	

Am wichtigsten erscheint hier, daß die Gruppe „echte Pocken“, welche dem vollen Erfolge Bohns entspricht, von 2% auf 9·6% ansteigt; beiden Gruppen „20 bis 40 Jahre“ fällt sie wieder ab, wahrscheinlich infolge wiederholter Revakzination, welche die Empfänglichkeit dieser Altersklassen vermindert, denn ein spontaner Wiederanstieg der Immunität ist nicht anzunehmen.

Das Schema Abb. 403 stellt dar, in welcher Weise im großen ganzen die Allergie ablaufen dürfte. Es ist als ein prozentisches gedacht, und teilweise mit Hilfe der Heimschen Zahlen gezeichnet.

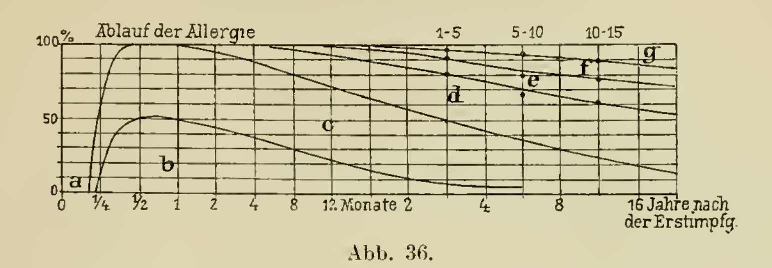


Abb. 36.

In der ersten Woche nach der Erstimpfung ist die Form *a* noch ausschließlich herrschend: die regelmäßige Ausbildung von Pusteln, dessen Weiterentwicklung aber mit der Protopustel abgeschnitten wird. *b* bezeichnet die Fälle vollkommen klinischer Immunität, *c* die kleinsten Frühreaktionen. 8 Monate nach der Erstimpfung z. B. gäben ungefähr 30% gar keine nachweisliche Reaktion, 50% kleine Frühreaktionen, 20% aber schon beschleunigte Reaktionen, die rasch mit einer kleinen Areola abgetan werden (*d*).

Nach 2 Jahren sehen wir aber auch schon einen bedeutenden Prozentsatz erheblicher Reaktionen (*e*, *f*) und 1% hochgradige, hyperergische beschleunigte Reaktionen (*g*).

Das Schema gibt nur ein ungefähres Bild von dem allmählichen Abklingen der Wirkungen der Erstvakzination, auf Exaktheit macht es keinen Anspruch. Diese könnte nur auf Grund sehr ausgedehnter Versuchsreihen erreicht werden. Um absolute Zahlen für die Verteilung der Reaktionsformen auf die einzelnen Monate nach der Erstimpfung zu erreichen, müßte man dieselbe in jedem Lebensalter zu einer eigenen Studie machen, da Kinder viel rascher zu den starken Reaktionen zurückkehren als Erwachsene (Carter).

3.
Theoretischer Teil.

Begriff der Allergie.

Wenn man einem Menschen Pferdeserum unter die Haut spritzt, so wird das artfremde Eiweiß anscheinend tadellos resorbiert. Aber nach 8—12 Tagen können krankhafte Symptome erscheinen, die Schick und ich näher studiert und mit dem Namen der „Serumkrankheit“ belegt haben. Sie bestehen vornehmlich aus Urticaria und ähnlichen Exanthemen, Fieber und Ödemen. Wenn man denselben Menschen nach einigen Monaten nochmals injiziert, so ist er nicht, wie man erwarten könnte, immun, sondern er reagiert schon in den ersten Stunden nach der Einspritzung, während früher mehr als eine Woche Inkubationszeit bis zur Reaktion verflossen war. Der Prozeß ist auch nicht einmal abgeschwächt, sondern kann sehr heftig sein: plötzliche allgemeine Urticaria, kollapsartiges Unwohlsein oder schwere Infiltration um die Injektionsstelle können auftreten. Tiere, besonders Meerschweinchen, sterben bei der zweiten Injektion minimaler Dosen von Pferdeserum binnen wenigen Stunden, während sie das erstemal große Dosen anscheinend gar nicht verspürten. (Arthus, Otto, Rosenau und Anderson).

Woran liegt es, daß der Mensch durch das Überstehen der ersten Serumkrankheit nicht immun, sondern im Gegenteile überempfindlich geworden ist?

Wir haben die Erklärung dafür in dem zeitlichen Verhalten gesucht, indem wir die Frage aufwarfen: warum reagiert der Mensch das erstemal so spät, das zweitemal gleich? Darin muß des Rätsels Lösung liegen.

Das Pferdeserum, das ich injiziere, ist in beiden Fällen gleich; es muß also der Organismus in der Zwischenzeit eine Veränderung erlitten haben. Die einfachste Erklärung dafür ist, daß der Organismus mit dem Pferdeserum erst vermittels eines Stoffes reagiert, der sich nach 8—12 Tagen im Körper bildet und dann durch längere Zeit bestehen bleibt, so daß bei einer späteren Injektion das Pferdeserum sofort mit ihm in Wechselwirkung treten kann. Stoffe, welche nach Injektion von artfremdem Serum in dieser Zeitfolge entstehen, kennen wir schon in den Präzipitinen. Hamburger und Moro

hatten sie zuerst beim Menschen nachgewiesen und ihr Auftreten mit dem der Serumkrankheit verglichen. Schick und ich machten es aber wahrscheinlich, daß es nicht die Präzipitine selbst sind, welche die Serumkrankheit bewirken, sondern analoge antikörperähnliche Substanzen, für welche wir den Ausdruck „Antikörper der vitalen Reaktion" gebrauchten.

Diese Antikörper sind nicht Immunsubstanzen in dem Sinne, daß ihre Anwesenheit den Organismus vor dem artfremden Eiweiß schützt. Im Gegenteile, sie machen die zweite Injektion sogar gefährlicher. Wolff erklärt ihre Wirkung im Sinne R. Pfeiffers damit, daß sie nur hüllenlösend wirken: sie zerstören das äußere Gefüge des fremden Eiweißes und machen ein giftiges Endotoxin frei, welches dann unmittelbar auf den Organismus wirkt. Wir haben diese Erklärung nicht völlig akzeptiert, sondern beschränkten uns auf die Feststellung, daß der Zusammentritt von Pferdeserum und Antikörper giftig wirkt; es kann nämlich auch der Fall gedacht werden, daß die Verbindung zwischen Antikörper und Serum als solche schädliche Wirkungen entfaltet.

Wenn die Antikörper, die sich bei einem krankhaften Prozesse bilden, keine schützende, sondern eine prädisponierende Wirkung für eine neuerliche Erkrankung haben, ist es wohl nicht angemessen, den Zustand, der auf die erste Erkrankung folgt, Immunität zu nennen. Ich habe darum vorgeschlagen, hierfür den Ausdruck Allergie zu gebrauchen, der von allos und ergeia gebildet ist und nichts besagt als veränderte Reaktionsfähigkeit.

Allergie ist nicht identisch mit Überempfindlichkeit, sondern soll den großen Komplex zusammenfassen, den wir heute unter „Immunitätsreaktionen" verstehen; der Ausdruck Immunität soll einen Unterbegriff davon bilden, er soll auf jene Prozesse beschränkt werden, wo der Organismus vollständige Unempfindlichkeit erworben hat.

Die Ursache, der Träger der Allergie sind bei der Serumkrankheit Substanzen, die in ihrer Bildungszeit Ähnlichkeit mit den in vitro nachweisbaren Präzipitinen haben, die aber darum nicht frei in den Säften zirkulieren müssen. Die Untersuchungen von Rosenau und Anderson machen es eher wahrscheinlich, daß sie an die Gewebe gebunden sind und Veränderungen der zellularen Zusammensetzung darstellen.

Bei einer großen Reihe von Prozessen paßt der Ausdruck Allergie besser als der Ausdruck Immunität, weil die Infektion oder Intoxikation nicht zur Unempfindlichkeit, sondern zu anderweitigen Veränderungen der Reaktionsfähigkeit führt: Bei Tetanus, Tuberkulose, Syphilis, Diphtherie, Heufieber, Typhus, bei Injektion von Organextrakten, diversen Eiweißsubstanzen zeigen sich nach zweiter Infektion oder nach Injektion ähnlicher

Produkte (Tuberkulin) abwechselnd Über- und Unterempfindlichkeit verbunden mit zeitlichen Verschiebungen der Reaktion.

Die Unzulänglichkeit des alten Ausdruckes Immunität wird uns aber am besten klar, wenn wir die Erscheinungen der Revakzination mit einem gemeinsamen Ausdrucke bezeichnen wollen.

Die vakzinale Frühreaktion.

Die Stelle der erstvakzinalen Insertion ist in den ersten Tagen klinisch symptomlos, wie die Injektionsstelle des Pferdeserums. Nach Abheilung des Traumas kann man hier ebensowenig ahnen wie dort, daß noch Krankheitserscheinungen nachkommen werden. Erst am 3.—4. Tage erhebt sich ein Knötchen, wächst von Tag zu Tag an, am 10. Tage umgibt sich die Effloreszenz unter Fieber und Allgemeinerscheinungen mit einem breiten roten Hofe. Die Kurve der Hyperämie, die bisher der Papille gefolgt war, trennt sich von dieser und steigt mächtig an.

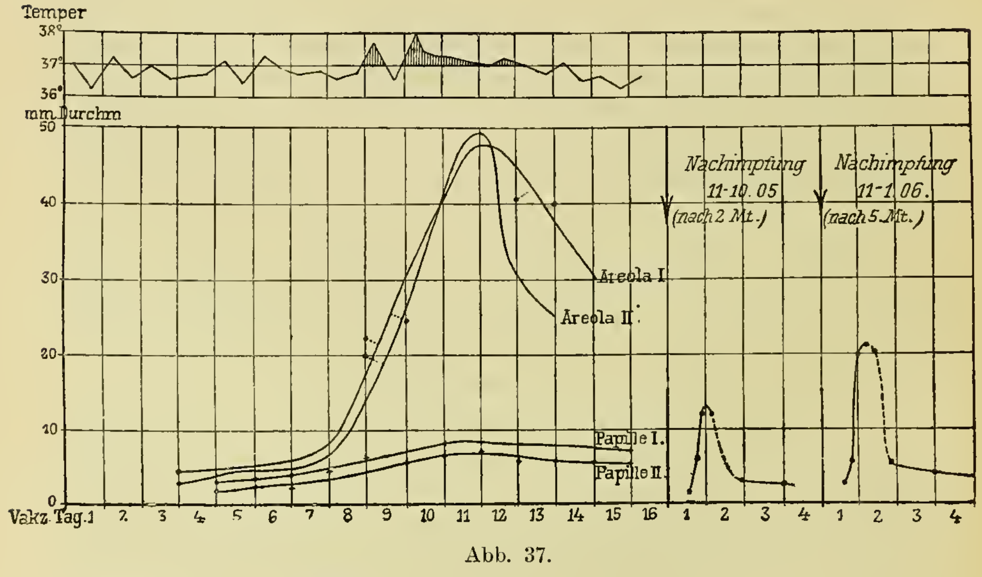


Abb. 37.

Normalzeitige Reaktion bei Erstimpfung; sofortige Frühreaktion bei den Nachimpfungen.

Wird dagegen dasselbe Kind einige Monate später nochmals infiziert, so erhebt sich die Kurve sofort: eine Papel entsteht nach wenigen Stunden und schon nach 24 Stunden beginnt die Involution.

Die Ähnlichkeit mit der sofortigen Reaktion bei der Serumkrankheit liegt auf der Hand.

E. Egon, 4 Jahre. Am 7. Tage nach Injektion von 200 *ccm* Pferdeserum Urticaria, Drüsenschwellung, Ödeme, Fieber; vom 25. Tage an Rekonvaleszenz, Wohlbefindeni, am 39. Tage Reinjektion von 1 cm^3 Serum in die Haut des Armes. Nach 8 Stunden beginnt derselbe anzuschwellen, Fieber; nach 22 Stunden diffuse, pralle Schwellung bis zur Mitte des Oberarmes. Allgemeines Exanthem.

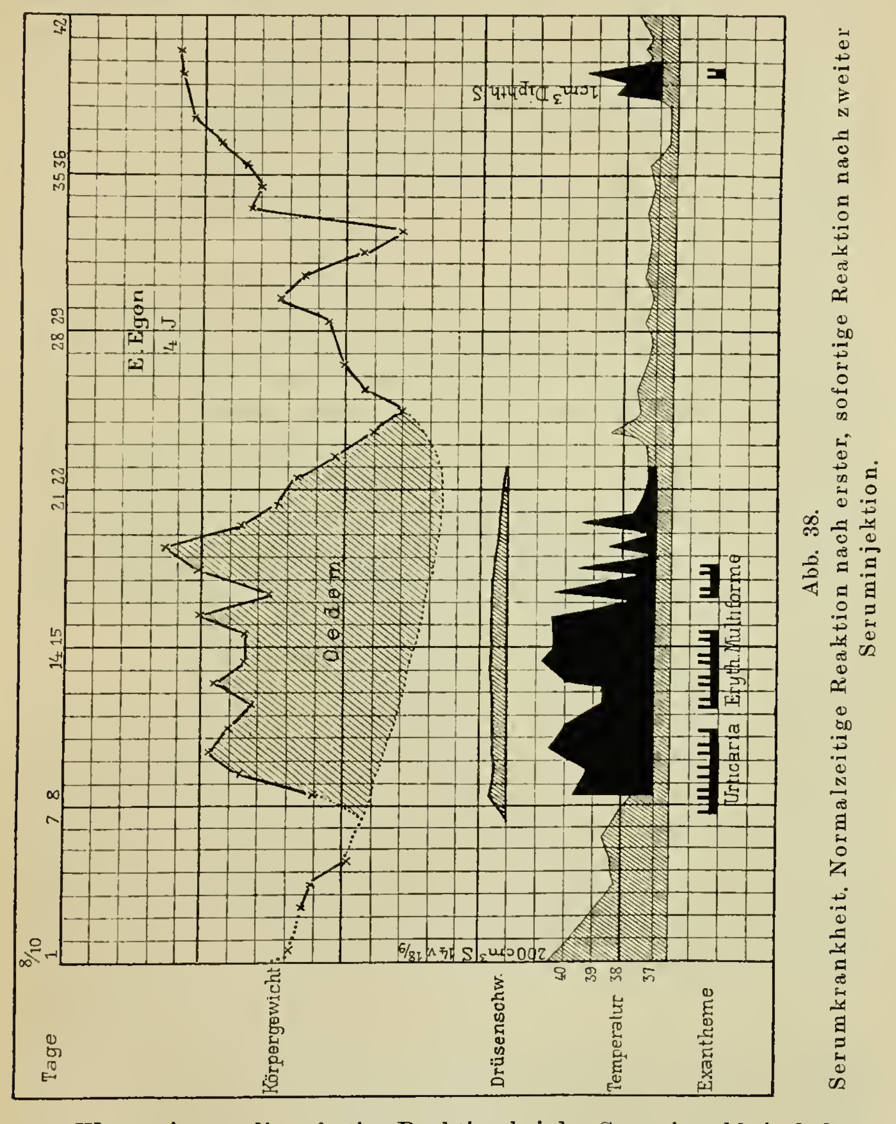


Abb. 38.
Serumkrankheit. Normalzeitige Reaktion nach erster, sofortige Reaktion nach zweiter Seruminjektion.

Wenn wir nun die sofortige Reaktion bei der Serumkrankheit dadurch erklären, daß der im menschlichen Organismus gebildete Antikörper mit seinem Antigen, dem Pferdeserum, eine toxische Verbindung eingeht — — können wir diese Erklärung nicht auch bei der Vakzination versuchen?

Zu dem Zwecke ist zuerst der Beweis zu führen, daß die Frühreaktion wirklich ein spezifischer Vorgang ist. Sie könnte durch Bakterien hervorgerufen sein, welche der Lymphe beigemengt sind; sie könnte durch das Glyzerin bedingt sein, mit dem die Kuhlymphe versetzt wird. Gegenüber beiden Einwänden ist zu sagen, daß es dann nicht einzusehen ist, warum nicht dieselbe Lymphe bei Erstvakzinierten auch frühzeitige Nebenreaktionen hervorbringt. Auf p. 111 ist außerdem der Nachweis erbracht, daß die benutzte Lymphe keine anderen Mikroorganismen enthielt, in einer andern, hier nicht angeführten Versuchsreihe (Wr. Klin. Wochenschr. 1906) habe ich auch Kontrollstellen mit Glyzerin beschickt. Sie verhielten sich ebenso negativ, wie die einfach gekratzten Kontrollstellen.

Ein weiterer Einwand von R. Kraus, der schon mehr Wahrscheinlichkeit für sich hat, ist der, daß die Frühreaktion einer erworbenen Überempfindlichkeit gegen das artfremde Rindereiweiß entspringen könnte, welches den Hauptteil der animalen Lymphe ausmacht. Diese besteht nämlich nicht bloß aus dem verflüssigten Inhalte der Impfpusteln des Kalbes, sondern sie enthält, da sie durch Auskratzen der ganzen Pustel gewonnen wird, zahlreiche wenig veränderte Epithelien. Gegen diesen Einwand beschickte ich Kontrollstellen mit Rinderserum — sie blieben ohne Reaktion — und stellte ferner die Versuche mit frischer menschlicher Lymphe an, welche die auf S. 107 beschriebene maximale Frühreaktion zur Folge hatten. Gemeinsam ist der humanisierten und animalischen Lymphe nur das vakzinale Virus, nur dieses kann also den Erreger der Frühreaktion darstellen.

Einen weiteren Beweis sehe ich darin, daß an einem und demselben Organismus die Größe der Frühreaktion von der Quantität des eingebrachten Virus abhängig ist: bei derselben Ausdehnung der Impfwunde ist die Ausdehnung, welche die Papel erreicht, der Lymphverdünnung ungefähr proportional: die frische, unverdünnte Menschenlymphe bewirkte bei mir eine Papel, die im Maximum einen Durchmesser von 36 *mm* erreichte, bei Glyzerin-Kälberlymphe betrug dieselbe im Mittel 10 *mm* und bei 1000facher Verdünnung nur noch 1 *mm*; bei noch stärkerer Verdünnung blieb die sichtbare Reaktion aus (p. 110).

Der zweite Stoff, welcher zum Zustandekommen der Frühreaktion notwendig ist, bildet sich im menschlichen Organismus. Er erscheint etwa 8 Tage nach der Erstimpfung — um diese Zeit kommen die ersten Frühreaktionen vor — und verschwindet allmählich im Laufe mehrerer Jahre. Daß der Stoff im Organismus vorhanden und nicht erst auf die neuerlichen Infektionen hin nachgebildet ist, dafür spricht erstens die kurze Inkubationszeit von 2—10 Stunden, nach welcher die spezifischen Zeichen der Frühreaktion erscheinen können, und zweitens die Tatsache, daß die Früh-

reaktionen wie lokale Vorgänge völlig unabhängig voneinander verlaufen.

Bei den Versuchsreihen, p. 100—104, wurden die Infektionen in Abständen von 6 Stunden vollzogen; an jede einzelne schloß sich mit nahezu gleicher Inkubationszeit eine ganz ähnliche Reaktion an. Wenn der Vorgang ein allgemeiner wäre, der fragliche Stoff im Allgemeinstoffwechsel gebildet würde, so müßten sich die Latenzzeiten ebenso verkürzen, wie sie es für Nachimpfungen innerhalb der ersten Tage nach der Erstvakzination tun. Aus dem Vergleich der Versuchszeiten auf der Innenseite des linken und und rechten Armes ist es ferner wahrscheinlich, daß der Antikörper im Hautgewebe deponiert ist. Auf dem linken Impffelde sind nämlich die Reaktionen rascher und energischer als rechts; ich erkläre das daraus, daß die Innenseite des linken Armes von mir schon vorher zu zahlreichen Impfversuchen benutzt worden war, so daß sich daselbst der fragliche Körper in besonders hohem Maße gebildet hatte.

Die Lokalisierung geht so weit, daß Impfungen, welche nur wenige Zentimeter außerhalb meines gewöhnlichen Impffeldes gelegen sind, schon trägere Reaktionen zeigen.

In der Versuchsreihe mit frischer menschlicher Lymphe am 17./1. 1907 erschien die erste Spur einer spezifischen Reaktion auf dem gewöhnlichen Impffelde, der Innenseite des linken Unterarmes, nach 2 Stunden 35 Minuten; auf der Außenseite des rechten Unterarmes, die noch niemals zu Impfzwecken gedient hatte, nach 8 Stunden. Dem entsprechend begann auch die Involution links schon nach 24 Stunden, rechts erst nach 40 Stunden.

Die starken Unterschiede verschiedener Hautstellen bei der Reinfektion haben R. Kraus — er prüfte nur auf Pustelbildung, nicht auf Frühreaktion — zu der Annahme geführt, daß die kutane Immunität von der Immunität der Schleimhäute prinzipiell verschieden sei. Ich schließe mich hierin der Ansicht Brinckerhoff und Tyzzers an, die aus den Versuchen mit Variola am Affen den Schluß zogen, daß die Verschiedenheiten nur quantitativer Natur seien.

Die Fähigkeit zur Frühreaktion bildet sich durch die erste Impfung nicht bloß in der Umgebung der Infektionsstelle, sondern auf der Haut des ganzen Körpers aus: ich stelle mir vor, daß um diese Zeit allgemeine Antikörper in die Gewebe eintreten; vielleicht werden sie von den Schleimhäuten weniger aufgenommen oder rascher wieder ausgeschieden, als von der äußeren Decke.

In dieser ist der Antikörper ziemlich gleichmäßig verteilt: wenn man Insertionen am Rücken oder Beine setzt, so entsteht die Frühreaktion doch gleichzeitig mit der Frühreaktion in der Nähe der Impfstellen (p. 121).

Erst durch wiederholte Revakzination bilden sich die bedeutenden lokalen Verschiedenheiten in Ablaufsgeschwindigkeit und Intensität, also in der Konzentration des Antikörpers.

Bei D. J. (pag. 118) ließ sich innerhalb von 5 Wochen durch täglich wiederholte Impfung der Eintritt der Papelbildung von ungefähr 12 auf 4 Stunden herabsetzen. Die trägsten Frühreaktionen sehen wir bei langem Intervalle nach der letzten Impfung.

Die Frühreaktion ist mit einer Abtötung der virulenten Substanz verbunden; von den kleinen Reaktionen bei Revakzination wissen wir von der Zeit der Überimpfung von Arm zu Arm her, daß sie dazu nicht geeignet sind (Bohn); nur wenn sich bei Revakzination schöne Papillen bilden (beschleunigte Areareaktion), so sind diese zur Weiterimpfung verwendbar.

Die maximale Frühreaktion bei mir selbst führte zur Bildung einer gelblichen Blase. Ihr Inhalt bewirkte aber beim ungeimpften Affen keine Vakzineentwicklung, enthielt mithin keine lebenden Keime, sie zeitigte auch an meinem eigenen Arme keine weitere Frühreaktion, enthielt also auch keine toxische Substanz.

Fassen wir nun die bisherigen Überlegungen zusammen:

Die Frühreaktion ist ein spezifischer Vorgang bei Wiederholung der Infektion mit Vakzinelymphe. In der Haut des Vorgeimpften entwickelt sie sich nicht weiter; ihre Vernichtung ist mit einem kleinen, streng lokalisierten Entzündungsphänomen verbunden, dessen Größe von der Konzentration des Virus abhängig ist, während der Eintritt um so schneller erfolgt, je öfter die betreffende Hautstelle dieselbe Infektion schon durchgemacht hat.

Die naheliegendste Erklärung ist hierfür jedenfalls die Anwendung der Theorie R. Pfeiffers und seiner Schüler (Radziewski, Friedberger, Wolff-Eisner): durch bakteriolytische Antikörper werden die Vakzineerreger gelöst, ihr Endotoxin frei gemacht. Dieses bewirkt die Entzündungserscheinungen. Je mehr Bakterien aufzulösen sind, desto mehr Endotoxin wird frei, desto größer ist die Zone vergifteten Gewebes um die Infektionsstelle.

Wenn man einem gegen Cholera immunisierten Meerschweinchen Choleravibrionen in die Bauchhöhle spritzt, so gehen die Bakterien in kurzer Zeit zugrunde: sie quellen auf, verwandeln sich in kleine Kügelchen und verschwinden dann vollends (Pfeifferscher Versuch). Wenn man Taubenblutkörperchen einem Meerschweinchen zum ersten Male in die Bauchhöhle injiziert, so bleiben sie durch einige Stunden völlig unverändert. Nach 12—15 Stunden treten Phagozyten ein, welche allmählich die Blutkörperchen aufnehmen. Bei Wiederholung der Infektion beginnt schon nach 15 Minuten die extrazelluläre Hämolyse, die innerhalb $2^3/_4$ Stunden völlig beendet ist, bevor noch Phagozyten erscheinen. Ähnlich ist es mit Spermatozoen. Während nun die erste Injektion von Spermatozoen klinisch ganz symptomlos verläuft, zeigen sich nach den späteren Injektionen akute Vergiftungserscheinungen, denen die Tiere gewöhnlich erliegen. (Wolff-Eisner.)

Wir wollen die Pfeiffersche Endotoxinlehre als Grundgedanken festhalten, werden aber sehen, daß die Annahme von lytischen Antikörpern allein zur Erklärung aller Tatsachen nicht genügt.

Wenn nur Bakteriolyse in Frage käme, so müßte die Frühreaktion auch quantitativ von der Menge des Antikörpers abhängig sein: bei gleichen Virusmengen müßte der Mensch die stärkere Reaktion zeigen, welcher mehr Antikörper in der Haut hat.

Man müßte erwarten, daß die Frühreaktion am schnellsten und stärksten in der ersten Zeit nach der Erstvakzination, nach dem intensiven vakzinalen Fieber auszulösen ist, daß sie dann allmählich kleiner und langsamer wird.

Statt dessen finden wir, daß die Insertion von Virus gerade in der ersten Zeit nur in der Hälfte der Fälle Frühreaktion hervorbringt; daß um diese Zeit fast ebensooft eine absolute Immunität beobachtet wird. Erst später wird die Frühreaktion stets deutlich, und wird durch weitere Wiederholung dieser kleinen, den Gesamtorganismus nur wenig in Mitleidenschaft ziehenden Infektionen gesteigert. Die Revakzination ist nicht mehr imstande, eine absolute Immunität hervorzubringen, was die Erstvakzination in vielen Fällen kann; durch ihre Wiederholung kommt es im Gegenteile zur Entwicklung von Überempfindlichkeit.

Wir finden also hier dasselbe Spiel von Feinheiten der Antikörperbildung, das bei der Immunisierung gegen Tetanus, gegen Diphtherie, bei der Tuberkulinbehandlung schon soviel Stoff zum Nachdenken gegeben hat.

Verschiedene Überempfindlichkeitstheorien.

Versuchen wir Erklärungen, die bei verwandten pathologischen Prozessen der Antikörperlehre für die Überempfindlichkeit gemacht wurden, auf die vakzinale Frühreaktion zu übertragen.

Kretz nahm im Sinne Ehrlichs zur Erklärung der paradoxen Reaktion beim Tetanus an, daß das in einem gewissen Stadium nachinjizierte Gift von sessilen Rezeptoren aufgenommen werde, welche avider seien als die schon abgestoßenen.

Kretz geht davon aus, daß bei zu schnell aufeinander folgenden Giftinjektionen Überempfindlichkeit sich zeigt, und kommt zu dem Schlusse, daß „die gesteigerte Giftempfindlichkeit jene Periode der Reaktion nach der Gifteinverleibung sei, in welcher die regeneratorische Seitenkettenvermehrung im Protoplasmamolekül schon eingetreten ist, die überzählig gebildeten Seitenketten aber noch nicht in die Zirkulation ausgestoßen sind, sondern am Moleküle und der Zelle noch festhängen"

Die Erklärung paßt für unseren Fall nicht, weil sich die Frühreaktion nicht im Laufe des Immunisierungsvorganges, sondern noch nach Jahren zeigt.

Ebensowenig ist die Kochsche Theorie der Tuberkulinwirkung, der darin eine Summation des Giftes erblickt, auf die Impfung anwendbar, weil

dann auch die Reaktion nach der Erstvakzination am stärksten sein und allmählich abnehmen müßte.

Die Erklärungen von Arloing und Courmont, welche Schick und ich als Ausschaltungstheorie bezeichneten, gehen dahin, daß durch die erste Infektion Schutzstoffe aufgebraucht werden, so daß sich der Organismus gegen die zweite Infektion oder Intoxikation nicht wehren kann. Der Vakzination die Entfernung natürlicher Schutzstoffe zuzuschreiben, ginge gegen den gesunden Menschenverstand, außerdem würde die Frühreaktion dann ebenfalls in der ersten Zeit am stärksten ausfallen müssen, wie bei der Additionstheorie.

Aggressine im Sinne Bails bei den Vakzineerregern anzunehmen, geht auch nicht an; dann müßten die Nachimpfungen in den ersten Tagen, wo am meisten Lymphe vorhanden ist, Überempfindlichkeit ergeben, nicht die Revakzination nach mehrmonatlichem Intervalle.

Der Ausschaltungstheorie äußerlich verwandt ist eine Erklärung der verkürzten Reaktion, die am vakzinalen Prozesse selbst entstanden ist, die Hypothese von Pohl-Pincus (1882).

Pohl-Pincus impfte Kälber, exzidierte ihnen alle 12 Stunden eine Impfstelle und untersuchte histologisch. 14 Tage nach der Erstvakzination führte er Revakzination aus und stellte wieder Untersuchungen der Impfstellen an.

Er beschreibt die Vorgänge ungefähr so: In den ersten Stunden nach der Erstimpfung erfolgt ebenso wie nach einfacher Verletzung eine Vermehrung des Saftstromes nach der Impfstelle hin; im Laufe der ersten Tage aber hört diese Hyperämie auf — und es folgt, unter dem Einflusse der Infektion eine starke Verminderung des Saftstromes, welche 1—2 Tage dauert. Bei der Revakzination geht die Fluxion, welche bei der Impfung durch eine Herabsetzung des Stromes unterbrochen wird, stetig vor und erzeugt schon am ersten Tage eine Papel, am 2. ein Bläschen, das im Verlaufe des 4. Tages mit einer sehr flachen Narbe heilt.

Diese Reaktionsentzündung ist die Schutzwehr des Organismus gegen jeden schädlichen Eingriff. Nun hat das Vakzinekontagium beim ersten Import die Fähigkeit, diese Tätigkeit der Gewebe für eine Zeitlang brachzulegen. Bei der zweiten Einfuhr des Giftes aber setzen Hyperämie und Entzündung sofort stark ein, ohne nachzulassen... Der Körper wird das erstemal durch das Gift in seiner Reaktionstätigkeit gehemmt, das zweite Mal zu einer energischen Akwehr gegen dasselbe gereizt.

Pohl-Pincus nimmt also an, daß der Organismus durch giftige Produkte des Bakteriums gehindert wird, sich zu wehren; erst wenn er die Gifte überwunden hat, bringt er die Reaktion zustande; die Frühreaktion, um unsere Ausdrücke anzuwenden, entsteht deshalb, weil der allergische Organismus durch die Gifte nicht gestört wird.

Die Annahme sezernierter Gifte, welche den Körper lähmen, erinnert an die Aggressintheorie, aber im Grunde ist die Auffassung von Pohl-Pincus vollständig von allen anderen darin verschieden, daß er in dem klinischen Produkte, der entzündlichen Lokalerscheinung lediglich eine

Reaktion des Organismus sieht, dem Mikroorganismus aber eine auslösende Rolle beimißt.

Für die Frühreaktion an sich könnte die Erklärung akzeptiert werden, nicht aber für die Erstvakzination: wenn die Hyperämie — so müssen wir den „Saftstrom" übersetzen — an sich imstande wäre, der Virus zu töten, so ist nicht einzusehen, warum die Erstvakzination nicht gehemmt würde, sobald der Saftstrom sich Bahn bricht, also am 3.—4. Tage, sondern weiterwächst. Hier müssen wir eben neben den Erscheinungen der Abwehr das primäre Wachstum der Parasiten in der Papille anerkennen.

Hier könnte man aber die Frage einwerfen: Warum überhaupt Antikörper? Warum soll die Frühreaktion nicht durch eine Überempfindlichkeit im einfachen, subjektiven Wortsinne zu erklären sein? So wie Loewenstein in der Tuberkulinüberempfindlichkeit nur das Gesetz der Bahnung eines Reizes erblickt. Je öfter man die Haut mit Vakzine infiziert, desto mehr gewöhne sie sich, in einer bestimmten Weise, durch Entzündungserscheinungen, den Reiz zu beantworten. Gegen den Vergleich mit einem Sinneseindruck spricht aber der objektive Effekt der Frühreaktion: es erfolgt dabei eine Abtötung der Parasiten. Je früher die Reaktion auftritt, desto schneller sind auch alle Erscheinungen beendet, der Erreger vernichtet. Daß dies nicht ohne spezifische Antikörper von bestimmter biologisch-chemischer Konstitution geschieht, ist sicher anzunehmen.

Schließlich können wir noch die Hypothese in Betracht ziehen, die Richet zur Erklärung der Erscheinungen beim Aktiniengifte aufgestellt hat. Dort bewirkt die zweite Injektion raschen Tod oder rasch vorübergehende Krankheit, während die erste Injektion derselben Dosis eine länger dauernde Krankheit verursacht. Er nimmt nun an, daß das Gift selbst aus zwei Substanzen bestehe, deren eine immunisierend, prophylaktisch, die andere überempfindlich machend, anaphylaktisch wirke.

Es ist nun eine unmittelbare Anwendung auf die Vakzination schwer möglich: zwei verschiedene Gifte anzunehmen, dafür liegt gar kein Anhaltspunkt vor. Aber jedes Bakterium ist aus zwei Substanzen aufgebaut: der Hülle und dem Inhalte. Sicher ist, daß die Hüllensubstanzen Antigene sind, daß sie im Organismus Antikörperbildung erzeugen; gegen sie bilden sich Agglutinine und Lysine; von Inhaltssubstanzen unterscheidet man Sekretionsprodukte, die Toxine, welche in die umgebende Flüssigkeit übergehen; die ihnen entsprechenden Antitoxine sind die klassischen und beststudierten Antikörper. Bezüglich jener Inhaltssubstanzen, welche das Stroma nicht verlassen, ist die Meinung, ob sie Antigene seien, geteilt.

Mit Bakteriolysin und Antitoxin bezeichnen wir bestimmte Eigenschaften des Blutserums, die auch in vitro nachweisbar sind. Nun haben wir schon bei Besprechung der Allergie der Serumkrankheit gesehen, daß

zur vitalen Reaktion wahrscheinlich auch Antikörper beitragen, welche nicht im Blutserum gelöst, sondern an die Zellen gebunden sind.

Ich stelle darum auch einen weiteren Antikörperbegriff auf, der nichts präjudiziert: ich verstehe unter Antikörpern alle jene Substanzen, welche die Träger der spezifischen Reaktionsveränderung sind, die der Organismus durch die Bekanntschaft mit irgendeiner körperfremden Substanz erleidet.

Sie können frei in den Säften an Eiweißmoleküle gebunden sein, oder ebenso auch an Stromazellen oder Leukozyten: charakteristisch ist für sie nur die spezifische Beziehung zum erzeugenden Fremdkörper.

Als Fremdkörper kommen hier Hüllensubstanzen und Inhaltssubstanzen des vakzinalen Erregers in Betracht.

Daß sich unter den Inhaltssubstanzen wahre Toxine befinden, machen die schönen Beobachtungen von de Waele und Sugg wahrscheinlich, welche durch in Schilfsäckchen subkutan versenkte Lymphe Immunität erzeugten.

Die gegen die Hüllensubstanzen gerichteten Antikörper werden nun vorwiegend lytischen, die gegen die Inhaltssubstanzen gerichteten vorwiegend antitoxischen Charakter haben. Ich verwende im weiteren für die ersteren den üblichen Ausdruck Bakteriolysin, für die letzteren Antitoxin, betone aber, daß ich damit nicht bloß im Blutserum nachweisbare Antistoffe, sondern alle gegen die Hüllen beziehungsweise den Inhalt gerichteten allergischen Eigenschaften des Organismus verstehe.

Machen wir nun zur Erklärung der Frühreaktion die Annahme, daß die Antikörper gegen die Hüllen und gegen die Inhaltssubstanzen des Bakteriums nicht gleichmäßig gebildet werden und in verschiedenen Proportionsverhältnissen zueinander stehen können.

Sind beide Antikörper in hohem Grade vorhanden, so wird die Hülle der Bakterien rasch gelöst, aber ihr giftiger Inhalt sofort von den Antitoxinen — vielleicht unter Mitwirkung der Leukozyten — paralysiert. Es wird dann an der Infektionsstelle jede klinische Reaktion fehlen, wahre Immunität vorhanden sein.

Wenn aber die Hüllenantikörper im Übermaße vorhanden sind, so wird die Auflösung sehr rasch erfolgen; das gebildete Toxin kann nicht vollständig neutralisiert werden, sondern erzeugt giftige, klinisch sichtbare Wirkungen. Diese wird man wieder wie beim Serum wahrscheinlich nicht dem reinen Endotoxin, sondern der ungesättigten Verbindung desselben mit seinem Antikörper zuzuschreiben haben; es wird hier keine Subtraktion der avidesten Giftstoffe im Sinne eines Ehrlichschen Giftspektrums, sondern eine Antitoxinverbindung in der Auffassung von Arrhenius und Madsen stattfinden.

In der ersten Zeit nach der Erstvakzination sind die Bedingungen für eine klinische Immunität dann gegeben, wenn reichlich Antitoxin produziert war; dieses schwindet schneller als die Hüllenantikörper, daher bildet sich später typisch die Frühreaktion aus. Durch die Revakzination wird die Bildung von Hüllenantikörpern mehr angeregt als von Antitoxinen: es kommt niemals wieder klinische Immunität zustande. Ganz besonders durch die vielfach wiederholte Revakzination bilden sich lokale Lysine, die Reaktion wird immer schneller und auch stärker, so daß bei Einführung konzentrierter Lymphe maximale toxische Reaktionen eintreten können.

Ich bezeichne diese Auffassung ausdrücklich als eine Hilfshypothese; ein voller Beweis kann erst erbracht werden, wenn der vakzinale Erreger gefunden ist und der Nachweis der Bakteriolyse in vitro und in vivo nach Art des Pfeifferschen Peritonealversuches gelingt. Dann wird sich auch für den Begriff der Allergie eine exaktere Vorstellung ergeben. Insbesondere wird die Einwirkung von Komplementen und Leukozyten noch genau zu studieren sein, bevor ein definitives Urteil erlaubt ist.

Ins Gebiet der grauen Theorie gehört auch die Frage nach der Natur der Antikörper. Während Buchner, Metschnikoff und Gruber die Auffassung hatten, daß das Antitoxin von dem Toxin oder, allgemein gesagt, der Antikörper von seinem Antigen abstammt, hat in den letzten Jahren die Ehrlichsche Seitenkettentheorie durch die wunderbare Einfachheit ihres Grundgedankens fast alle jüngeren Pathologen für sich gewonnen. Ohne mich auf eine Polemik einzulassen, bemerke ich nur, daß ich nicht auf dem Boden dieser Theorie stehe und daß ich die bei der Vakzination in Frage kommenden Antikörper nicht für physiologische Produkte des Organismus halte, die schon vor der Infektion existiert hatten, nachher nur im Übermaß produziert werden; ich glaube, ohne es vorderhand beweisen zu können, daß die Antikörper Sekretionsprodukte des Organismus sind, die erst durch die Einwirkung des Antigens ihre Spezifizität erhalten.

Erklärung der Erscheinungen bei erster Vakzination.

Wenden wir nunmehr die Hypothese, die an der Frühreaktion gewonnen ist, auf die übrigen Erscheinungen, zunächst auf den Ablauf der ersten Vakzination an; wir werden dabei sehen, ob sie allen Anforderungen gerecht wird.

Betrachten wir das Kurvenbild der Erstimpfung, so muß uns auffallen, daß sich hier zwei Vorgänge von prinzipieller Verschiedenheit vereinigen: die stetig, geradlinig ansteigende Papillarkurve und die Areolarkurve, die anfangs am Boden schleicht, um später plötzlich aufzuschießen. Vollends ist der Unterschied klar, wenn man nicht den Durchmesser der gesamten Hyperämie aufträgt, sondern die absolute Breite des hyperämischen Ringes mit dem Radius der Papille vergleicht.

Die Papille zeigt die Wachstumskurve einer Bakterienkolonie auf festem Nährboden.

Die Papille nimmt im vorliegenden Falle (Abb. 39) vom 5. bis zum 14. Tage um 11 *mm* an Durchmesser zu, also pro Tag um 1·2 *mm* in ganz gleichmäßigem Zuwachs. Analog ergibt die Berechnung für das Papillenwachstum des Versuches vom 10./10 (Abb. 23) für 18 *a* = 1·06 *mm*, für 19 = 1·4, für 18 *b* = 1·06, für 15 *a* = 1·1 *mm*. Durchschnittlich beträgt somit die Tageszunahme etwas mehr als 1 *mm*.

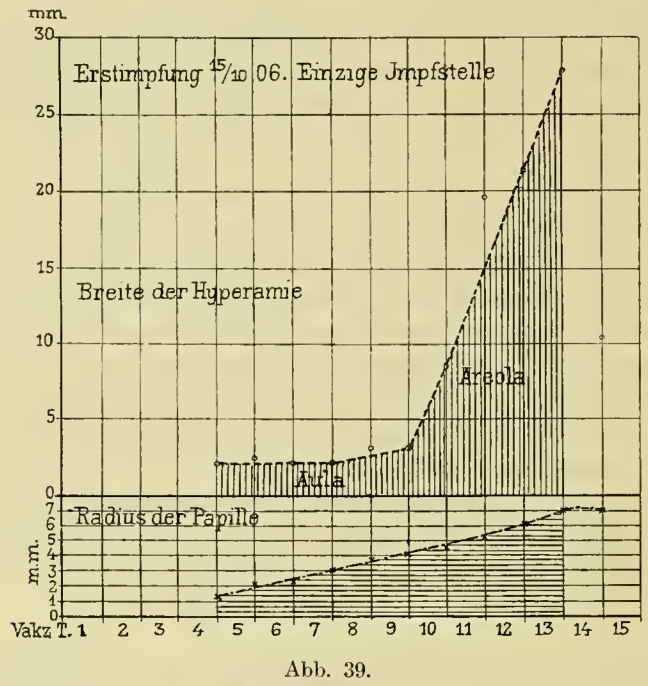


Abb. 39.

Verschiedenheit im Wachstum von Papille und Areola.

Josefine K. Erstimpfung des 5jährigen Kindes am 15./10. 1906. Nur eine Impfstelle hat Erfolg. Sehr langsame Entwicklung.

Entstehung der Papel am 4. Tage (auf der Tafel nicht eingetragen); Differenzierung am 5. Tage. Langes Aulastadium. Erst am 11. Tage zeigt sich die Areola, verschwindet am 14. Tage. Von dieser Zeit an Stillstand im Wachstum der Papille.

Dabei hat sie in ihrer runden Form und zentrifugalen Ausbreitungsart große Ähnlichkeit mit einer Bakterienkolonie, die auf festem Nährboden eingeimpft ist. Diese Ähnlichkeit ist keine rein äußerliche: ein minimaler Keim wird in die Haut eingebracht und entwickelt daselbst eine Lymphmenge, die imstande ist, viele Tausende von neuen Impfstellen zu infizieren.

Guérin mißt die Qualität der Lymphe, indem er Verdünnungen davon Kaninchen auf die rasierte Rückenhaut streicht und die Anzahl der pro Quadratzentimeter auftretenden Pusteln zählt. Eine gute Lymphe gibt in 1000facher Verdünnung noch 3—4 Keime pro Quadratzentimeter, enthält also ungefähr 35.000 Keime in den zur Bestreichung verbrauchten 10 Kubikmillimetern; eine Impfpustel von 12 *mm* Durchmesser und 3 *mm* Höhe enthielte somit ungefähr 1 Million Keime.

Ich wähle zum Vergleichsobjekte die Aussaat von Hefe auf Agar.

4 Agarplatten wurden durch je 6 Platinnadelstiche mit einer Agarreinkultur von Hefe geimpft. Zwei Platten, die eine mit dünnem, die andere mit dickem Agarbelag kamen in den Brutofen, zwei weitere mit dickem Belag blieben außerhalb desselben, und zwar wurde die eine bei zirka 22°, die andere bei zirka 14° aufbewahrt. Täglich um dieselbe Zeit wurde der Durchmesser aller 24 Kolonien unter der Lupe millimetrisch gemessen.

Die Fläche, auf welcher die Keime ursprünglich durch den Einstich verstreut waren, hatte einen Durchmesser von ungefähr 1 *mm*, die einzelnen Kolonien erreichten innerhalb 18 Tagen einen Durchmesser von 3—6 *mm*, die der bei 22° aufgehobenen von 6·5—8 *mm*.

Bei 14° wuchsen die Kolonien sehr langsam, aber fast geradlinig mit einer Anfangsgeschwindigkeit von 0·3 *mm*, die nach dem 10. Tage abnahm. Ebenso lange, aber intensiver wuchsen die Bakterien bei 22°; hier betrug die tägliche Zunahme in den ersten 5 Tagen 0·8 *mm*, ging dann allmählich zurück. Bei Brutwärme betrug die Anfangsgeschwindigkeit etwas über 1 *mm*; aber es erfolgte ziemlich rasch ein Stillstand durch Austrocknung: bei dünner Agarschicht am 5., bei dicker am 7. Tage.

Der Durchmesser der Hefekolonie wächst bei geeigneter Auswahl der Temperatur nahezu gleich mit der Impfpapille. Das Wachstum ist, solange der Nährboden geeignet ist, ein geradliniges, dann nimmt es allmählich ab. Die Papille dagegen hört plötzlich zu wachsen auf, das Hindernis liegt also nicht in einem allmählichen Versagen des Nährbodens, sondern hat augenscheinlich eine Beziehung zu dem Maximum der Areolaentwicklung.

Die Hemmung des Wachstums der Pustel ist gefolgt von einer Abtötung des flüssigen Inhaltes derselben, während die Krusten noch virulent bleiben; das Absterben erfolgt somit nicht durch ein Ersticken in den eigenen Stoffwechselprodukten, sondern durch eine äußere Einwirkung, welche nur jene Teile trifft, die dem Lymphstrom und den Leukozyten zugänglich sind. Daß diese Wirkung durch Antikörper vermittelt wird, ist durch die Arbeiten von Beclère, Chambon und Ménard sichergestellt, welche ich im nächsten Kapitel besprechen werde.

Die Areola zeigt die Kurve einer Antikörperbildung, wie sie im Laufe der Immunisierung sich zeigt: Kritischer Eintritt nach längerer Latenzzeit. Wenn man einem Kaninchen Pferdeserum einspritzt, ihm dann täglich Blut entnimmt, das aus diesem gewonnene Serum mit Pferdeserum im Reagensglase zusammenbringt, so entsteht in den ersten Tagen keine Fällung; erst am 8.—10. Tage gewinnt das Serum des Kaninchens ziemlich plötzlich die Eigenschaft, mit dem Pferdeserum einen starken

Niederschlag zu geben; diese Eigenschaft nennt mann Präzipitin, indem man sie einem im Serum des Kaninchens enthaltenen Antikörper zuschreibt (R. Kraus).

Die graphische Darstellung der Antikörperbildung wurde zuerst von Brieger und Ehrlich 1893 angewendet. Die vorliegende Kurve stammt aus Versuchen von F. Hamburger und mir und bezieht sich auf die Bildung von Präzipitin bei Kaninchen nach Injektion von 6 cm^3 agglutinierenden Pferdeserums. Die dunkle Fläche bezeichnet das Präzipitin; unter der Grundlinie ist nach dem Vorgange von Dungerns der Nachweis des im Kaninchen noch vorhandenen Antigens durch Präzipitation und Agglutination eingezeichnet.

Bei der zweiten, 21 Tage später erfolgten Injektion trat die Präzipitinbildung — entsprechend der Angabe von Dungerns — früher ein; eine Tatsache, auf die ich bei der Erklärung der beschleunigten Reaktion zurückkommen werde.

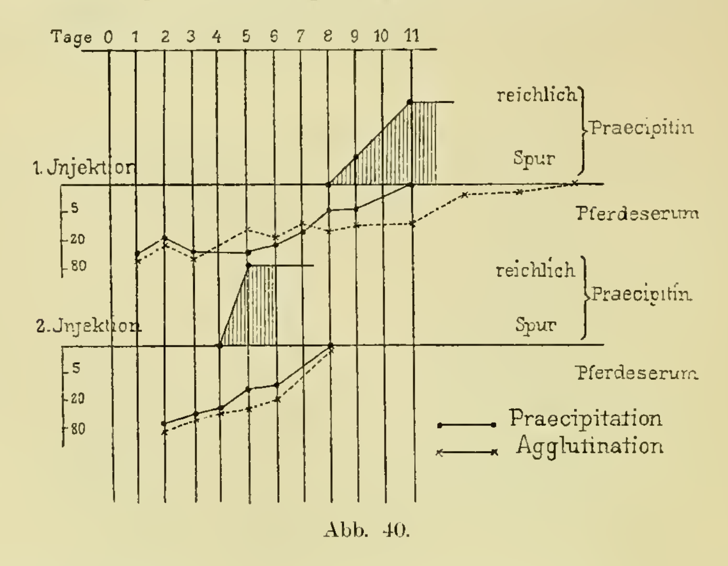


Abb. 40.

Die hämolytischen Antikörper werden schon nach 3 Tagen kritisch ins Blut abgestoßen (Bulloch); das Antirizin erscheint am 6. Tage (Ehrlich). Das Präzipitin gegen Majaplasma entsteht nach v. Dungern zwischen dem 5. und 7. Tage. Präzipitin gegen Pferdeserum bildet das Kaninchen am 6.—9. Tage, der Mensch erst in der 3. Woche.

Nicht immer ist das Auftreten der Area ein so spätes, also die Latenz des vakzinalen Antikörpers eine so lange, wie im Falle Abb. 39; bei reichlicher Infektion mit virulenter Lymphe pflegt die Area schon am 8. Tage zu erscheinen (Nourney).

Dies scheint einen Widerspruch gegen die Erfahrung bei der Antikörperbildung zu involvieren, da z. B. v. Dungern die Dauer der Latenzzeit von der Menge des zur Injektion verwendeten Plasmas unabhängig fand. Dieser Unterschied könnte in der kutanen Applikation der Lymphe begründet sein.

Nach den Untersuchungen von Calmette tritt aber die Immunität beim Kaninchen am 6. Tage ein, gleichgültig ob die rasierte Haut mit Lymphe bestrichen wird oder die Injektion von Lymphe subkutan, intraokular, subdural, intrapleural erfolgt; nur nach intravenöser Injektion zeigt sich die Immunität schon am 5. Tage. Da die Infektion der Haut aber auch sehr reichlich geschah, beweisen diese Versuche für die vorliegende Frage noch nichts.

Die Untersuchungen von Knoepfelmacher über subkutane Injektion von Lymphe werden bei genauer Betrachtung der Eintrittszeit und Vergleichen mit gleichzeitiger kutaner Infektion am besten über die Fragen Aufschluß geben können, inwieweit Verdünnung und Applikationsort auf die Reaktionszeit Einfluß nimmt. Bei den 6 Kindern, die in seiner Mitteilung ausführlich angeführt werden, entstand die Reaktion an der Injektionsstelle einmal am 8., zweimal am 10., je einmal am 11., 12. und 17. Tage. Nach einer Diskussionsbemerkung in der Gesellschaft für Kinderheilkunde (Dezember 1906) fand er bei weniger starker Verdünnung durchschnittlich kürzere Reaktionszeit.

Die Versuche mit Hefe geben einen Hinweis, wie man sich die Verspätung der Allergie bei spärlicher Aussaat vorstellen kann.

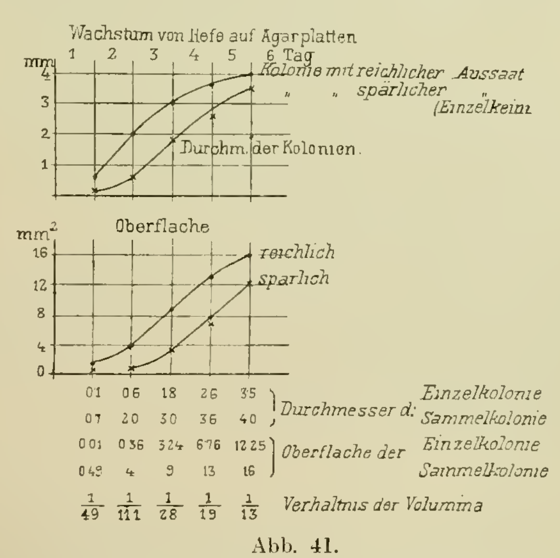


Abb. 41.

In ähnlicher Weise wie bei der vorigen Versuchsreihe wurde Hefe auf Agarplatten geimpft, aber diesmal nicht die Temperatur, sondern die Keimmenge variiert. Eine Öse Hefereinkultur wurde in 10 cm^3 Kochsalzlösung aufgeschwemmt und davon Verdünnungen in der Progression 10 bis 1 : 1 Mill. angelegt.

Brutofen. Tägliche Messungen unter Mikroskop oder Lupe. Zum Vergleiche des Wachstums eigneten sich am besten die Verdünnungen 1 : 100 und 1 : 10.000.

Als Kolonie mit reichlicher Aussaat (Sammelkolonie) ist aus mehreren Kolonien ähnlichen Wachstums eine der Platte mit Hefeverdünnung 1 : 100 gewählt, die nach 24 Stunden Brutofen ein Feld von zirka 0·7 *mm* Durchmesser von zahlreichen kleinen Kolonien besäet zeigte.

Als Einzelkolonie betrachte ich eine Kolonie der Platte 1 : 10.000, die erst nach 48 Stunden bemerkt wurde; die Zahl 0·1 für den Durchmesser nach 24 Stunden ist die Größe kleiner Einzelkolonien einer andern Platte, die man füglich auch als Anfangsgröße jener Kolonie annehmen kann.

Die Sammelkolonie ist anfangs ganz bedeutend größer als die Einzelkolonie, wird aber dann allmählich von ihr fast eingeholt, da sich nach dem Aneinanderstoßen der Komponenten das Ganze sich nicht anders verhält, als eine aus einem Keime aufgewachsene Kolonie.

So verhalten sich die Durchmesser nach 24 Stunden wie 7 : 1, nach 5 Tagen wie 1.15 : 1. Noch bedeutender ersichtlich ist der Vorsprung, den die reichlich beschickte Kolonie anfangs hat, in der Oberfläche ausgedrückt.

Nehmen wir an, daß die Sammelkolonie aus 100 Keimen besteht, da sie aus einer 100mal stärkeren Aufschwemmung geimpft ist, so verhält sich bei der Impfung die keimende Oberfläche wie 100 : 1, nach 24 Stunden nur noch wie 49 : 1, nach 5 Tagen wie 1·3 : 1.

Das Volumen der Kolonie verhält sich proportional der Oberfläche, da die 100 Keime der Sammelkolonie nebeneinander liegend gedacht werden können. Ihre Tiefenentwicklung ist daher nicht bedeutender als die der Einzelkolonie.

Nehmen wir nun an, daß zur Auslösung der Allergie eine minimale Reizschwelle notwendig sei, unter welcher der Mikroorganismus auf den Organismus keinen Einfluß ausübt, so wird die Sammelkolonie um so viel mehr Vorsprung in der Allergie geben, je größer ihre Keimzahl ist und je niedriger die Reizschwelle liegt. Nehmen wir z. B. diese bei einem Volumen an, das der Oberfläche von 0·5 mm^2 entspricht, so wird die Sammelkolonie die Reizschwelle nach 24 Stunden erreicht haben, die Einzelkolonie erst nach 52 Stunden. Demzufolge würde der Antikörpereintritt bei der spärlichen Aussaat um 28 Stunden verspätet sein.

Ich bemerke aber ausdrücklich, daß ich die Versuche mit Hefe nur als Vergleich, nicht als Beweis auffasse. Wenden wir sie auf die Versuchsreihe vom 12./1. 1907 an, bei welcher die Areola bei dem mit 6 unverdünnten Lymphstellen infizierten Kinde um 2 Tage früher eintrat als bei demjenigen, wo nur 2 Stellen der Verdünnung 1 : 250 reagierten. Die Menge des Ausgangsmateriales verhält sich hier wie 750 : 2. Die Differenz ist also 4mal so groß als bei der Hefe; die Verspätung der Anregung der Allergie um 48 Stunden kann also nicht wundernehmen (p. 35).

Sind die Antikörper, welche die Areola hervorrufen, lokale oder allgemeine?

Es müssen allgemeine Antikörper sein, sonst würde nicht bei Nachimpfungen die Areola an allen Impfstellen zugleich eintreten, gleichgültig, ob sie vor 8, 6, 4 oder 2 Tagen gesetzt worden sind. Für ihre allgemeine Natur spricht ferner der Eintritt des Fiebers um diese Zeit und das Absinken der Leukozytenkurve.

Eine zweite Folgerung können wir aus Nachimpfungskurven ziehen: die Größe der Areola hängt hier von der Größe der Papille ab; je älter die Nachimpfungen sind, eine je größere Papille sie erreicht haben, desto

bedeutender ist der rote Hof, den sie jetzt ausstrahlen; die Impfungen, welche keine Papille zustande gebracht haben, sondern im Papelstadium stecken geblieben sind, strahlen gar keinen Hof aus.

Was ist demnach die Natur der Area? Wenn die Rötung durch die Ankunft des Antikörpers an sich erzeugt werden würde, so müßte es gleichgültig sein, ob die belagerte Festung einen Durchmesser von 1·2 oder von 0·8 *mm* aufweist. Diese Feinheit ist nur dadurch zu erklären, daß der Inhalt der Papille auf die Areabildung einen Einfluß nimmt, daß die Papille nach Maßgabe ihrer Größe Substanz in die Umgebung abgibt; der Inhalt der Papille ist vakzinale Lymphe, mithin ist diese die für die Größe der Area maßgebende Substanz. Wir kommen somit auf anderem Wege wieder zu derselben Ansicht, die wir aus der Frühreaktion abgeleitet haben: die Reaktion ist eine Wirkung giftiger Substanzen, die beim Zusammentritt der Lymphe mit spezifischen Antikörpern entstehen.

Wir müssen 3 Faktoren unterscheiden: 1. den Antikörper; 2. die Lymphe; 3. das Medium, durch welches die Verbindung von Antikörper und Antigen sichtbar wird. Das letztere ist die Haut und das subkutane Zellgewebe; der toxische Einfluß bewirkt alle Charaktere der alten Entzündungslehre: Rubor, Tumor, Calor, Dolor.

Nun sind noch zwei Fragen zu erledigen: 1. wer ist zuerst am Kampfplatze, Antikörper oder Antigen und 2. was geschieht mit den toxischen Produkten?

Man kann sich vorstellen, daß die Umgebung der Impfstelle mit Toxinen aus der Papille imbibiert ist; die Antikörper treten sekundär hinzu. Dann würde die Areola an der Peripherie anfangen und gegen die Impfstelle zu fortschreiten.

Wir sehen aber die toxische Zone in der Nähe der Pustel beginnen, dann immer größer werden; hierauf blaßt die Mitte ab, der äußere Ring bleibt noch heller rot und schiebt sich langsam noch etwas weiter vorwärts.

Gleichzeitig mit der anfänglichen Hyperämie entsteht die starke subkutane Infiltration; auch sie macht einen ganz ähnlichen Prozeß durch, indem sie weiter schreitet und dabei abflacht.

Wir können uns somit die Vorstellung machen, daß durch den Eintritt der Antikörper Lymphstoffe aus der Pustel selbst gelöst werden, in die Umgebung übertreten, die mit Antikörpern imbibiert ist, und langsam durch Verdünnung und Neutralisation ihre Wirkung verlieren.

Wenn die Areola auch anfangs fast kreisförmig ist, so entstehen doch bald längere Ausläufer in jener Richtung, welche dem Lymphstrome entspricht. Sie können sich zu lymphangoitischen Streifen ausdehnen, die bis zur Achselhöhle reichen (pag. 76). Wir können daraus den Schluß ziehen,

daß die toxischen Produkte durch das Lymphsystem abgeleitet werden.

Fieber und Allgemeinerscheinungen.

Von inkonstanten Erhebungen abgesehen, deren Natur ich später besprechen werde, beginnt das eigentliche vakzinale Fieber gewöhnlich ziemlich gleichzeitig mit dem Eintritte der Areola und dauert so lange, als dieselbe im Wachstum begriffen ist.

Das nächstliegende wäre es, anzunehmen, daß toxische Produkte aus der Pustel geradeso, wie sie die umgebende Haut zur Entzündung bringen, auf den Organismus eine pyrogene Wirkung ausüben. Aus verschiedenen Umständen geht aber hervor, daß die Resorption giftiger Substanzen von der Pustel für die Körpertemperatur nur eine geringe Rolle spielt.

1. Die Höhe des Fiebers und die Intensität der Allgemeinerscheinungen ist ziemlich unabhängig von der Zahl der gesetzten Hautinsertionen (Bohn, v. Jaksch, Sobotka).

2. Das Entleeren der Impfblasen hat auf die Höhe des Fiebers keinen Einfluß (Peiper).

Mir ist darum wahrscheinlicher, daß die Körpertemperatur durch toxische Produkte aus anderen Kampfstellen zwischen Lymphe und Antikörper unterhalten wird. Daß solche existieren müssen, sehen wir aus der Beteiligung der Lymphdrüsen und aus dem Umstande, daß trotz Exzision oder Kauterisation der Infektionstelle Immunisierung stattfindet.

Das Fieber ist mithin als ein Symptom anzusehen, das der lokalen Area analog ist, aber nicht durch toxische Produkte der Hautpusteln allein erzeugt wird.

In vitro nachweisbare Antikörper.

Für die Existenz von Antikörpern zur Zeit des Eintrittes der Areola haben wir nur Analogieschlüsse: in ihrem Zusammenhalt sind sie aber nicht schwächer als die Beweise, die uns bisher für das Vorkommen von Antikörpern überhaupt gegeben wurden; nur ist das Objekt des Nachweises ein ungewöhnliches.

Wir sind gewohnt, Antikörper dort anzunehmen, wo eine Agglutination, eine Präzipitation, die Neutralisierung eines Giftes stattfindet: vergessen wir nicht, daß das ebenfalls nur indirekte Methoden des Nachweises sind, denen die Methode der Erkennung in vivo vollkommen ebenbürtig zur Seite steht, sobald nur der Beweis ihrer Spezifizität erbracht ist. Und diesen Beweis glaube ich bei der Frühreaktion vollgültig gegeben zu haben.

Im weiteren Verlaufe des vakzinalen Prozesses treten nunmehr auch Antikörper auf, welche die übliche Punzierung tragen, Antikörper, die auch in vitro nachweislich sind.

Béclère, Chambon und Ménard hatten zuerst (1896) gezeigt, daß das Serum von geimpften Kälbern, 14—46 Tage nach der Impfung entnommen und anderen Kälbern einige Tage vor deren Impfung injiziert, den Impferfolg wesentlich beeinträchtigt. 1898 untersuchten sie die Wirksamkeit des Serums in vitro.

Man macht dem Kalbe 14 Tage nach der Vakzination einen Aderlaß, läßt das Serum absetzen. 5 cm^3 Serum wird mit 0·2 bis 0·3 cm^3 Lymphe gemischt, durch 48 Stunden (oder kürzer) stehen gelassen, zentrifugiert. Dann wird das Serum abgehebert und dient zur Infektion von 15 Inzisionen in der rasierten Hinterbacke eines frischen Kalbes; zur Kontrolle werden Impfungen mit gewöhnlicher Lymphe und einem Gemisch derselben mit Serum ungeimpfter Kälber ausgeführt.

Das Serum bewirkt, daß die Injektionen entweder ohne nachweisbare Reaktion bleiben oder eine modifizierte Reaktion zeigen, welche zur Bildung einer kleinen Eiterkruste führt.

Die „antivirulente" Substanz ist sehr beständig; sie wird durch einjährige Lagerung, durch Sonnenlicht, durch Verfaulen, durch Erhitzen auf 70°, ja auf 100° nicht zerstört, sie dialysiert nicht, wird durch Alkohol gefällt, ist an die Globuline des Blutserums gebunden.

Der Nachweis dieser Substanz gelang bei Rind, Pferd, Affe und Mensch nach der Vakzination, beim Menschen auch in der Rekonvaleszenz nach Variola.

Zahlreiche, sehr schöne Versuche wurden am Kalbe ausgeführt. Die antivirulente Substanz ist im Serum des vakzinierten Kalbes manchmal vom 6., häufig vom 9., stets vom 12. Tage angefangen nachweisbar. Sie erscheint nach dem Stillstand und Rückgang des vakzinalen Lokalprozesses.

Bei Pferden wurde der Eintritt etwas später gefunden (14.—15. Tag) und einige Proben auf die Dauer des Verweilens der Antikörper im Blute gemacht. Nach 9 Monaten war er noch deutlich vorhanden, nach 12 Monaten unsicher. Dagegen gab die Revakzination noch nach 19 Monaten modifizierten Erfolg; der Einfluß der Erstimpfung auf die Revakzination dauert also länger an als der aktive Antikörper im Blute.

Einwandfrei bewiesen sie auch den Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Antikörper im Serum und dem Verschwinden der Virulenz des Pustelinhaltes. Zu diesem Zwecke wird die Kruste (die lange Zeit virulent bleiben kann) sorgfältig abgelöst, der Inhalt trocken ausgewischt, die Lymphe aus dem Substanzverluste ausgekratzt und auf frische Kälber verimpft. Die Virulenz schwindet erst mehrere Tage nach dem Abtrocknen der Pocken, und zwar gleichzeitig mit dem Auftreten der Antikörper im Serum, zwischen dem 9. und 13. Tage, meist vor dem 12. Tage.

Wenn man, statt kutan zu impfen, dem Kalbe eine subkutane Injektion von Lymphe macht, entsteht der Antikörper um dieselbe Zeit, den 9.—12. Tag.

Wenn man das subkutan injizierte Kalb 3 Tage später kutan nachimpft, so verliert die Lymphe der Nachimpfung ihre Virulenz um 3 Tage früher, als ihrer eigenen Entwicklung entsprechen würde.

Einige Blatternkranke wurden auch auf ihren Gehalt an Antikörpern untersucht: am 4., 6. Tage der Erkrankung war der Erfolg negativ, am 11. schwach positiv; am 20., 20., 26. deutlich positiv.

Das Serum vakzinierter Tiere enthält somit einen spezifischen Antikörper gegen den in der Lymphe vorhandenen Vakzineerreger. Derselbe tritt erst nach dem Höhepunkte des vakzinalen Prozesses im Serum auf und zur selben Zeit schwindet die Virulenz der Lymphe in den Impfpusteln.

Daß die Virulenz infolge des Auftretens des Antikörpers schwindet, läßt sich dadurch beweisen, daß Nachimpfungen ihre Virulenz nicht nach ihrem eigenen Termine verlieren, sondern entsprechend dem Termine der ersten Impfung und ebenfalls gleichzeitig mit dem Auftreten der Antikörper im Serum.

Der Antikörper verhält sich physikalisch wie ein Zwischenkörper, er verträgt Erhitzung auf 60°, hängt an den Globulinen.

Um die Erfahrungen vom Kalbe auf den Menschen übertragen zu können, bei welchem Untersuchungen in größerer Zahl noch nicht ausgeführt sind, müssen wir die Evolution der Vakzine von Kalb und Mensch vergleichen.

Im Atlas von Layet sind genaue Abbildungen der Vakzinen von Kälbern enthalten, die nicht durch die übliche Schnittmethode, sondern durch Stich gewonnen sind und daher ebenso runde Papillen geben, wie meine Impfungen durch Drehung am Menschen. Die Differenzierung erfolgt hier am 4. Tage, das Wachstum der Papille bis zum 9. Tage, wo sie eine Größe von 8·5 *mm* erreicht; die Involution beginnt am 10. Tage.

Der Eintritt einer der Areola entsprechenden Rötung und Infiltration des Untergrundes wird von Layet für den 6. Tag angegeben (was er 5ième jour plein nennt, rechne ich als 6. Tag, weil ich immer den Anfang des Tages zähle); am 8. Tage beginnt die Areola abzublassen.

Dies stimmt mit den Angaben aller Autoren, die die Entwicklungszeit der Vakzine beim Rinde als um zirka 2 Tage kürzer angeben. Wieviel zu dieser Verkürzung die massenhafte Infektion (100—200 Impfstellen) beiträgt, muß erst untersucht werden.

Der Antikörper kommt mithin schon spurweise vor der Akme im Serum vor, reichlich erscheint er erst 2—3 Tage nach derselben. Die Virulenz der Pustel verschwindet von derselben Zeit an, wo ihre Schrumpfung beginnt, 4—5 Tage nach der Akme ist sie erloschen.

Verträgt sich die Annahme vitaler Antikörper, die schon zur Zeit der Areola auftreten sollen, mit den Befunden von Beclère, Chambon und Ménard, welche den Antikörper erst so viel später fanden? Zur Erklärung können zwei Hypothesen dienen. Entweder ist der Antikörper, der im Serum nachweisbar ist, nur der Überschuß an Antikörper, der nach der Neutralisierung der vakzinalen Produkte übrigbleibt, oder er ist ein Antikörper anderer Gattung.

Die letztere Hypothese läßt sich mit der Annahme vereinen, die ich zur Erklärung der Immunitätsverhältnisse bei der Frühreaktion gemacht habe, daß in der ersten Zeit nach der Vakzination hüllenlösende und antitoxische Antikörper in großem Maße vorhanden sind — daher Immunität bei neuer Einführung des Giftes, daß in der späteren Zeit und nach Revakzinationen der hüllenlösende Antikörper in größerem, der antitoxische in geringerem Maße vorhanden ist, so daß Frühreaktion und Überempfindlichkeit in Erscheinung treten können.

In derselben Weise stelle ich die Annahme auf, daß der hüllenlösende Antikörper früher erscheint, die Areola und ihre Parallelerscheinungen erzeugt, der gegen die Inhaltssubstanzen gerichtete erst nach der Akme eintritt.

Analogien hierfür sind in der Immunitätslehre vorhanden: Ide hat „Untersuchungen über die Bildungsgeschwindigkeit verschiedener Antikörper“ angestellt und kommt zu dem Schlusse, daß Agglutinine und Antiglobuline am schnellsten, Antinukleine am trägsten zur Bildung kommen.

Verhalten der Leukozyten.

Bei der Serumkrankheit fanden wir als eines der Krankheitssymptome die Leukopenie. Nach einer nicht immer deutlichen Vermehrung vor oder mit den ersten Symptomen folgt ein starker Abfall der Leukozytenzahl, welche meist in der dritten Woche den Tiefstand erreicht. B. Bienenfeld hat unsere Befunde bestätigt und erweitert (s. Abb. 43, nächste Seite).

Am 8. Tage nach Injektion von 80 cm^3 Pferdeserum treten die Symptome der Serumkrankheit auf: zuerst Fieber, dann Exanthem und Ödem.

Die Leukozytenkurve, welche normalerweise bei dem unkomplizierten Verlaufe des leichten Scharlachs ein allmähliches Absinken von 14.000 auf 8000 ergeben hätte, steigt vom 4. bis zum 6. Tag auf 17.600, fällt nachher zuerst allmählich, dann rasch ab und erreicht am 18. Tage einen Tiefstand von 2530.

Der Abfall erfolgt vornehmlich auf Kosten der polynukleären Elemente.

Da die dritte Woche ungefähr die Zeit ist, wo die Präzipitine zu erscheinen pflegen, ist ein gewisser Zusammenhang mit der Bildung derselben wahrscheinlich, zumal Versuche an Kaninchen ergaben, daß auch hier nach Seruminjektion Leukopenie eintritt, die von dem Erscheinen der Präzipitine gefolgt ist.

Wir machten schon dort auf die Ähnlichkeit mit dem Leukozytenbilde der Vakzination aufmerksam, indem wir einen typischen Fall Sobotkas in analoger Weise aufzeichneten (Abb. 44).

Die Areola trat hier (Sobotka p. 357) am 8. Tage ein, gleichzeitig mit der höheren Fieberzacke; wir können die Akme auf den 10. Tag rechnen, auf den das Minimum der Leukozytenzahl fällt.

Nehmen wir beim Menschen gleichartige Bedingungen für das Auftreten der antivirulenten Substanz an wie beim Kalbe, daß dieselbe spurweise schon vor der Akme, reichlich 2—3 Tage nachher im Blute zu finden ist, so können wir vermuten, daß der Antikörpernachweis zur Zeit des Tiefstandes beginnt und sein Maximum gibt, sobald die Kurve wieder angestiegen ist.

Diese Überlegungen werden jedoch erst auf Wissenschaftlichkeit Anspruch machen können, bis Leukozytenzählung, Antikörperbestimmung und genaue Messung der Lokalaffektion am selben Organismus gleichzeitig ausgeführt worden sind und ihre Konkordanz klar vor Augen liegt.

Sobotkas unendlich fleißige und exakte Arbeit enthält tägliche Zählungen der Leukozyten bei 45 Fällen, von denen 32 tadellose Bedingungen für die Beurteilung geben. Die Schwankungen in der Leukozytenzahl sind

verhältnismäßig geringfügig, so daß man nur aus einer großer Zahl von Dauerbeobachtungen Schlüsse ziehen kann.

Die Vakzine veranlaßt regelmäßig Leukozytose, welche am häufigsten am 3. oder 4. Tage nach der Impfung auftritt, dann ungefähr 3 bis 4 Tage anhält, um durchschnittlich am 7. bis 8. Tage, von der Impfung an gerechnet, abzusinken. Dieser Abfall erfolgt oft bis unter die Norm und die Abnahme der Leukozytenzahl dauert 3 bis

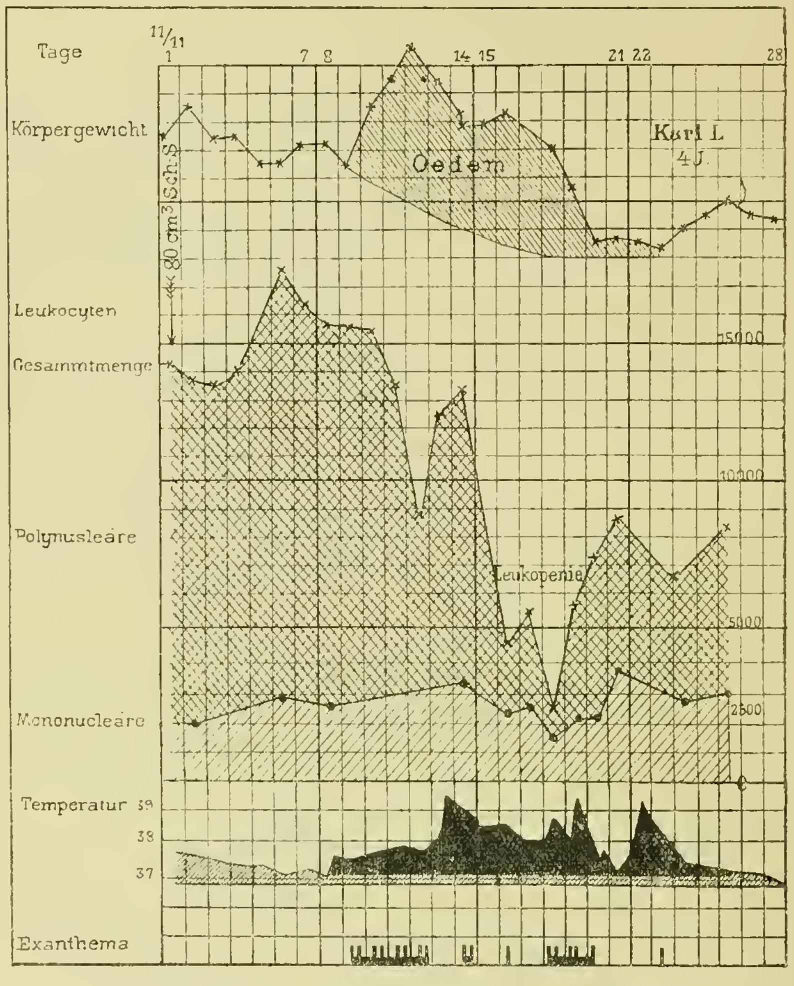


Abb. 43.

Verhalten der Leukozyten bei der Serumkrankheit.

5 Tage. Am 10. bis 12. Tage nach der Impfung tritt regelmäßig wieder Leukozytose auf, deren Dauer 2 bis 6 Tage beträgt. Dieser Gang der Leukozytose ist von der Zahl der Pusteln, von der Wahl des Impfstoffes, von dem Alter des Kindes unabhängig; ebenso sind diese Verhältnisse auf die Höhe der Leukozytose ohne Einfluß. Die Höhe der ersten Leukozytose schwankte zwischen 12.000 und 23.000, die der zweiten zwischen

10.000 und 17.500, beide waren stets polynukleär; das Absinken der Leukozytenzah ging bis 3500.

Vergleicht man die Leukozytenkurve mit der Temperaturkurve, so entspricht gewöhnlich die tiefste Stelle des Wellentales der höchsten Erhebung der Temperaturkurve. Die erste Leukozytose geht sonach den lokalen Erscheinungen und dem eigentlichen Fieber regelmäßig mehrere Tage voraus, während auf der Höhe dieser Erscheinungen eine Verminderung oft bis unter die Norm auftritt.

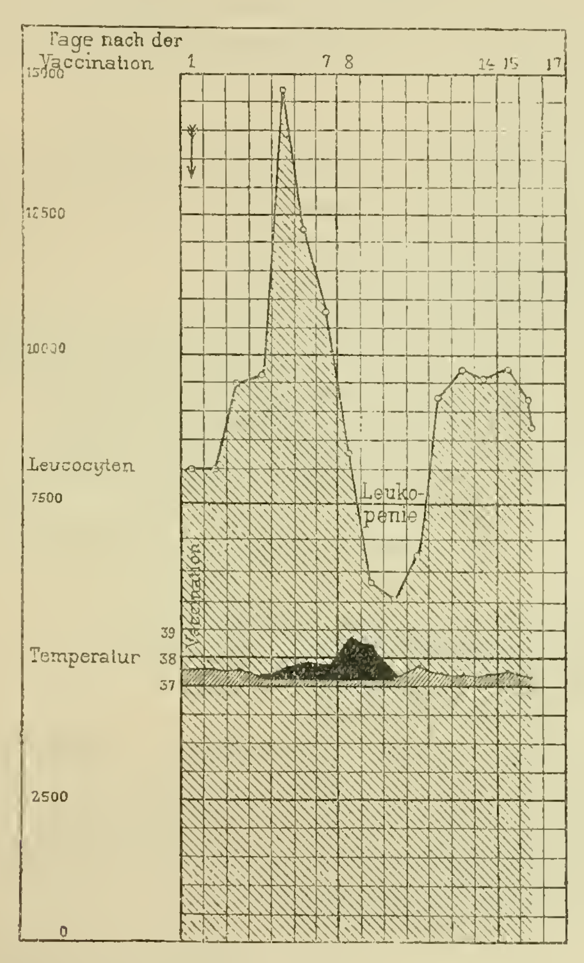


Abb. 41.
Verhalten der Leukozyten bei der Vakzination.

Sobotka macht weiterhin auf die Analogien der Leukozytenkurve der Vakzination mit Variola, Varizellen und Morbillen aufmerksam, von denen er auch eine Anzahl Fälle vom Inkubationsstadium an zählen konnte: das Gemeinsame liegt in der Leukozytose vor den fieberhaften

Erscheinungen, sowie in dem Abfall der Leukozyten mit Erscheinen von Fieber und Exanthem.

Vorderhand interessiert uns hauptsächlich die Verbindung der Phase: Areola, Fieber, Leukozytenabfall. Die Areola faßten wir auf als durch Gifte hervorgebracht, die durch die lytischen Antikörper aus der in der Papille vorhandenen Lymphe freigemacht werden; das Fieber als ein paralleles Symptom, durch Gifte, welche den in den inneren Organen kreisenden Lymphstoffen entstammen. Ist der Leukozytenabfall auch ein paralleles Krankheitssymptom, oder trägt er eine Beziehung zur Entstehung der bakteriolytischen Antikörper?

Für diese Frage kann ich nur jene Fälle verwerten, wo Sobotka Leukozytenzahl und Areola in den Fieberkurven vermerkt hat — (ihm war es hauptsächlich auf das Fieber angekommen, nicht auf die Lokalerscheinungen); wie wir aber im ersten Teil gesehen haben, ist der Fiebereintritt lange nicht so prägnant wie der Areolaanstieg.

16 Fälle entsprechen diesen Bedingungen. Die höchste Zacke der Leukozytose und damit der Beginn des Fieberabfalles lag in 15 von ihnen zwischen dem 3. und 7. Tage; die Areola zwischen dem 7. und 9. Tage. Immer ging der Abfall mindestens um einen Tag der Areolabildung voraus. In einem Falle trat die Leukozytose verspätet ein, der Abfall begann erst am 9. Tage; hier entstand auch die Areola erst am 11. Tage.

Der Tiefstand der Kurve fand zwischen dem 8. und 11. Tage statt; 5mal war das der Tag der Areola, 8mal einen Tag, 2mal 2 Tage und 1mal 3 Tage nach Eintritt derselben.

Die Erscheinungen gruppieren sich also zeitlich folgendermaßen:

1. Latenz.
2. Leukozytose.
3. Abfall der Leukozytose.
4. Lokal: Areola — Allgemein: Fieber.
5. Neuer Anstieg der Leukozyten.
6. Antikörper im Serum. — Verschwinden der Virulenz der Papille.

Möglicherweise ist die Verbindung zwischen 3 und 4 dadurch herzustellen, daß das Verschwinden der Leukozyten aus der Blutbahn die Vorbedingung für das Auftreten der bakteriolytischen Antikörper ist, welche die Auflösung der Variolaerreger und dadurch das Freiwerden von Toxin bewirkt, also in folgendem Kausalnexus:

Zerfall der Leukozyten
↓
Freiwerden bakteriolytischer Antikörper

Bakteriolyse in der Papille — im Allgemeinkreislauf

Freiwerden von Toxin:

Vergiftungserscheinungen in der Umgebung — ,,

Areola — Fieber, Allgemeinsymptome

Wie erfolgt die Beendigung der Krankheit? Man kann sich die Vorstellung machen, daß mit der Bakteriolyse genug getan wäre. Die Bakterien sind nicht mehr lebens- und vermehrungsfähig, das ist die Hauptsache; ihre Toxine machen krankhafte Symptome, werden aber dann bald durch nicht spezifische Körpersäfte verdünnt und ausgeschieden.

Wie wir gesehen haben, kommen wir zur Erklärung aber mit Lysinen allein nicht aus, sonst müßte der Erstvakzinierte bei Nachimpfung mit derselben Lymphmenge ebensostark reagieren als der oftmals Revakzinierte. Wir nahmen darum neben den Hüllenantikörpern Antikörper antitoxischen Charakters an. Wiederum war diese Doppelerklärung bei der Besprechung der Antikörper Beclère, Chambon und Ménards gefordert worden.

Auffallend war hierbei der späte Eintritt der Inhalts-Antikörper in die Blutbahn; vielleicht ist die Erklärung hierfür die, daß erst nach der Auflösung vieler Bakterien deren Endotoxin zum Ausgangspunkte der Bildung antiendotoxischer Körper dient. Zur Bildung von Hüllenantikörpern war die vollkommene Auflösung nicht notwendig gewesen, sondern hatte der Kontakt der Körperflüssigkeiten mit der äußeren Hülle genügt.

Die beschleunigte Areolareaktion.

Wenn längere Zeit nach der Erstvakzination wieder starke Reaktionen auftreten, die jener ähnlich sind, so unterscheiden sie sich doch in charakteristischer Weise von ihr:

1. Der ganze Verlauf ist mehr oder minder abgekürzt; die Akme wird frühestens am 5., spätestens am 11. Tage erreicht.

2. Die Verkürzung betrifft alle Stadien, am meisten jedoch das Stadium der Aula: die Differenzierung geschieht aus einer großen Papel und bildet nicht eine Papille mit schmalem Saume, sondern eine Effloreszenz mit zackigem roten Hofe.

Dieser Hof geht allmählich in die typische Areola über, die sehr verschiedene Größe erreichen kann.

3. Die Papille ist nicht rötlich grau und kegelstumpfartig, sondern anfangs gelblich, vom Charakter eines unregelmäßigen, undeutlichen Bläschens; erst bei weiterem Wachstum nimmt sie schärfere Ränder und eine wachsgraue Farbe an.

4. Dabei ist die Wachstumskurve der Papille dieselbe wie die eine einer Erstlingspapille; sie wird aber früher in ihrem Wachstum gehindert.

Das hervorstechendste Merkmal ist das rasche Anwachsen der Areola.

Auf Abb. 45 ist eine Erstvakzination und eine Revakzination verglichen, welche am selben Tage Differenzierung zeigten. Für die Revakzination ist dies ein sehr später Termin; um so auffälliger ist der weitere Verlauf der Kurven.

Sehen wir uns zunächst die Papillarkurven an: Die erstvakzinale Papille beginnt mit einem Halbmesser von 1·5 *mm* und steigt in ganz gleichmäßigem Wachstume bis zum 14. Tage an, an dem sie gleichzeitig mit dem Erreichen der Akme der Areola ihren Kulminationspunkt findet.

Vollständig parallel zu ihr verläuft die Papillarkurve der revakzinalen Pustel, nur wird sie 2 Tage früher in ihrem Wachstum gehindert. Das Wachstumsprinzip der Papillen ist durchaus gleichartig.

In dem oberen Teile ist die Breite der hyperämischen Höfe verglichen (Radius der Areola vermindert um den Radius der Papille). Bei der

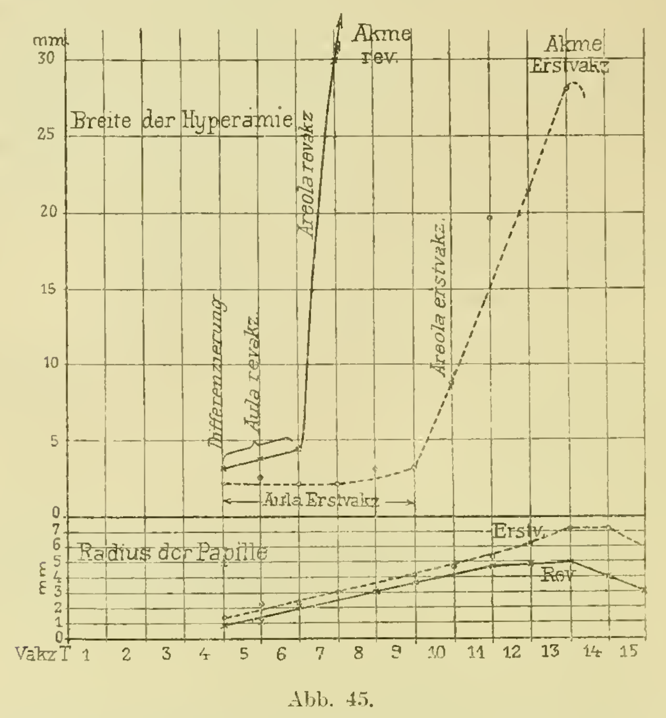


Abb. 45.

Vergleich des Areolaeintrittes bei Erst- und Revakzination.

Anm. Die Akme der Revakzination ist auf der Abbildung zu weit links eingeschrieben, sie sollte über dem 10. und 11. Tage stehen.

Erstvakzination besteht durch 5 Tage eine schmale Aula; dann tritt die Areola ein. Bei der Revakzination ist die Aula von Anfang an breiter und schon nach 2 Tagen erfolgt ein ganz intensiver Anstieg der Areola, die vom 8. Tage an weit über die Kurve hinausgehen würde und am 10. Tage ein Maximum von 90 *mm* erreicht.

Vergleichen wir nun die Areolakurven wieder mit den Kurven des Eintrittes von Antikörpern ins Blut, wie wir sie bei der Präzipitinbildung

kennen, so fällt die Ähnlichkeit der revakzinalen Areola mit der Bildung von Antikörpern bei solchen Individuen auf, welche eine zweite Injektion von Serum zu einer Zeit erfahren, in welcher der Antikörper der ersten Injektion schon aus dem Blute verschwunden ist.

Von Dungern hat als erster bei Injektion von Kaninchen mit Majaplasma das Gesetz aufgestellt, „daß der Antikörper nach wiederholten Injektionen nicht nur rascher, sondern auch in vermehrter Menge erscheint.“

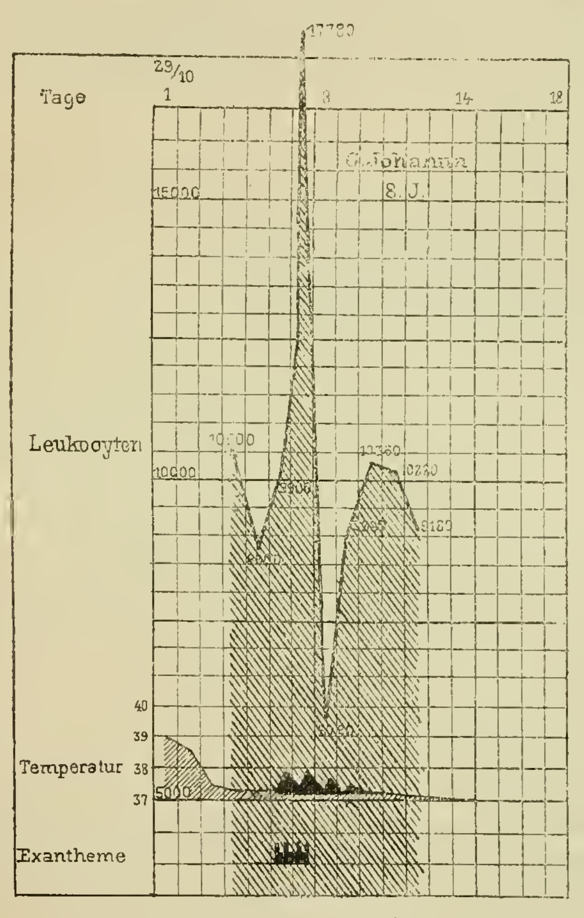


Abb. 46 (s. p. 158).

Verhalten der Leukozyten bei beschleunigtem Eintritte der Serumkrankheit (Reinjektion).

Ein derartiges Bild bietet die Fig. 40, pag. 144 nach zweiter Injektion von Pferdeserum beim Kaninchen.

Schick und ich haben bei der Serumkrankheit das vitale Analogon zu diesen Reagensglasbefunden als „beschleunigte Reaktion“ beschrieben.

Der Mensch weist nämlich bei zweiter Injektion von Serum (am schönsten einige Monate nach der Erstinjektion) eine Reaktionsform auf, in welcher die Inkubationszeit statt 8—12 Tage 3—7 Tage beträgt; der Ausschlag erscheint dann sehr plötzlich und heftig; seine Erscheinungen sind in kurzer Zeit beendet. Daß die Veränderung der Reaktionsfähigkeit sich nicht auf die Haut allein, sondern auf den Gesamtorganismus bezieht, beweist die Beschleunigung des Ablaufes aller Symptome, speziell des Eintrittes der Leukozytose und Leukopenie (Abb. 46, vorige Seite).

Johanna G. 8 J. Vorinjektion von 15 cm^3 Pferdeserum vor 3 Monaten. Zweite Injektion 200 cm^3 Serum. Exanthem und Fieber traten am 6. Tage auf, eine bedeutende Leukozytose am 7., der Abfall der polynukleären Elemente, der sonst in die 3. Woche fällt, am 8. Tage.

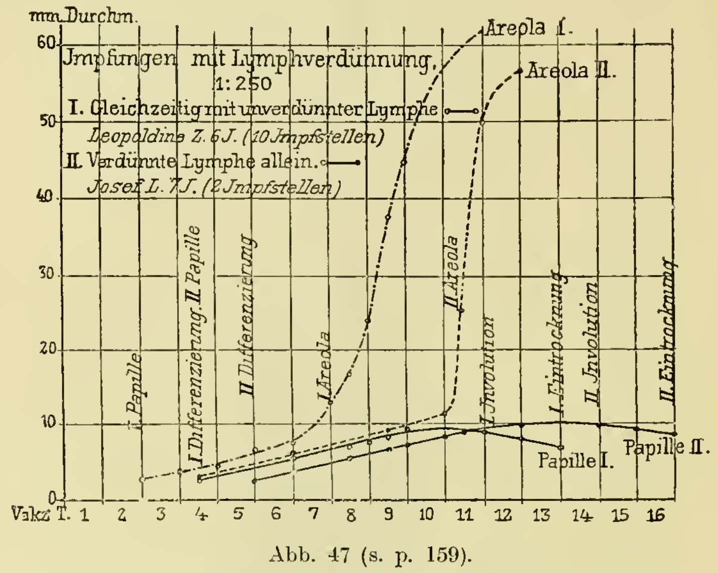


Abb. 47 (s. p. 159).

Einfluß der von Impfstellen mit konzentrierter Lymphe ausgelösten Allergie auf Impfstellen mit verdünnter Lymphe.

Analoge Leukozytenzählungen bei der Revakzination sind noch nicht angestellt worden. Sie dürften wohl bei Revakzinationen nach sehr langen Intervallen, wie der auf Abb. 45, denselben Befund bieten, weil hier ebenfalls die Areola frühzeitig, rasch und hochgradig eintritt.

Bei den meisten beschleunigten Reaktionen ist aber der Anstieg der Areakurve nicht so schroff, sondern wir sehen ein mehr allmähliches Anwachsen der Areola von der Differenzierung angefangen, so daß das Stadium der Papille mit schmaler, gleichbleibender Aula fast wegfällt (Abb. 22 p. 78).

Handelt es sich hierbei um eine allmähliche Nachbildung der Hüllenantikörper? Wir müssen hier der Frage nahetreten, was denn Papel und

Aula, die beiden ersten vakzinalen Reaktionserscheinungen, bedeuten mögen.

Wenn ich auch für den Verlauf des Papillenwachstums den Nachweis führen konnte, daß er nur von den Wachstumsgesetzen einer Bakterienkultur beherrscht ist und kein Anzeichen des Eingreifens des Organismus trägt, so gilt dies nicht unbedingt für den Eintritt der Papel und Papille. Hier müssen wir auch die Ingruenz reaktiver Faktoren annehmen.

Der Eintrittstag der Papel zeigt sich nämlich von allergischen Verhältnissen abhängig: sowohl der vor langer Zeit Vorgeimpfte bildet die Papel früher als auch findet sich diese Bildung bei Nachimpfungen der Erstvakzinierten beschleunigt. Dies letztere ist nur dann erklärlich, wenn schon in den ersten Tagen des Bestehens der vakzinalen Reaktion ein Einfluß auf den Gesamtorganismus ausgeübt wird, ein sehr interessanter Punkt, der aber noch weiterer Aufklärung bedarf.

Dieses Problem zeigt sich am besten in der Versuchsreihe vom 12./1. 1907. Die Infektionen mit verdünnter Lymphe verhalten sich in bezug auf das Auftreten ihrer Papel und Differenzierung wesentlich abhängig von der allgemeinen Allergie (Abb. 47).

Dort, wo nur Impfstellen der Verdünnung 1: 250 gesetzt sind, entsteht die Papel erst am 4., die Differenzierung am 6. Tage; wo sie aber neben einer größeren Zahl Impfstellen konzentrierter Lymphe angelegt wurden, entsteht die Papel wie bei diesen schon am 3., die Differenzierung am 4. Tage. Auch die Papille zeigt sich in ihrer Größe keineswegs von den konzentrierten Stellen verschieden, auch wenn die verdünnten Lymphinsertionen weit ab von den konzentrierten ausgeführt werden.

Die Aula hat — als Hyperämie — die Voraussetzung einer toxischen Wirkung der virulenten Elemente auf die Umgebung; diese toxische Wirkung kann, wie wir annehmen müssen, nur durch Vermittlung von Hüllenantikörpern in Aktion treten: wir müssen also schon in dieser ersten Zeit die Existenz von geringen Mengen derselben voraussetzen. Am leichtesten wäre es, sie als lokale Antikörper aufzufassen, die von der Umgebung selbst gebildet sind; dagegen spricht aber die Beschleunigung in der Papelbildung der Nachimpfungen und der Stellen mit verdünnter Lymphe.

Die Differenzierung von Papille und Aula erfolgt bei der beschleunigten Areolareaktion nicht in so klarer Weise wie bei der Erstvakzination; es bildet sich häufig ein gelbliches Bläschen, das erst allmählich den grauen Farbenton und die scharfen Ränder der Erstlingspapille annimmt. Die gelbliche Verfärbung haben wir am prägnantesten beim hyperergischen Ausfall der Frühreaktion kennen gelernt, wo sie das Produkt einer toxischen Verbindung zwischen Antikörper und Virus darstellte. Ich fasse sie auch hier so auf: ein Teil des Virus wird zersetzt, zerstört die nächste Umgebung zu einem gelblichen Bläschen; aber der Rest des Virus wuchert fort und bildet dann seine eigenartige Kulturform auf dem menschlichen Nährboden.

Eine Eigentümlichkeit der beschleunigten Areolarcaktion besteht ferner darin, daß die Papille oft noch nach dem Eintritte der areolären Akme fortwächst. Auf Abb. 45 ist dieses Verhalten typisch zu sehen: während die erstvakzinale Papille schon einen Tag nach der Akme, 4 Tage nach dem Beginne der Areola ihre Involution beginnt, erscheint die Involution bei der Revakzination erst 7 Tage nach dem Eintritte der kolossalen Areola, 3 Tage nach ihrer Akme.

Dieses Verhalten läßt sich unter Berücksichtigung der Frühreaktion verstehen. Durch wiederholte Revakzination werden einseitig die Hüllenantikörper nachgebildet, die Antitoxine bleiben in ihrer Wirkungsweise immer mehr zurück, so daß die Reaktionen immer schneller und heftiger werden.

Auch bei der ersten Revakzination wird sich dieser Unterschied zeigen können: die rasch nachgebildeten Hüllenantikörper bewirken den schnellen Eintritt der Areola, genügen aber nicht zur Tötung der Bakterien; diese wird erst erreicht und damit die Involution begonnen, sobald auch Antitoxine in größerer Menge nachgebildet sind. Die Nachbildung der Antitoxine ist aber nur relativ verspätet — gegenüber den Hüllenantikörpern, absolut ist sie noch immer gegenüber der Erstvakzination beschleunigt.

Die torpide Frühreaktion.

Als eine Zwischenstufe zwischen der eigentlichen Frühreaktion und der beschleunigten Areolareaktion haben wir jene Formen kennen gelernt, bei denen sich nach 2—3 Tagen eine Papel bildet, die sich aber weiterhin mit keinem areolären Hofe umgibt, sondern allmählich der Involution verfällt. Häufig zeigt sich im Zentrum der Papel ein gelblicher Punkt.

Diese Formen sind nicht überimpfbar, während die Papillen beschleunigter Areareaktionen, sobald sie einigermaßen gut ausgebildet sind, Virulenz zeigen (Bohn).

Die Papelreaktion kann neben der beschleunigten Areolareaktion am selben Individuum, sogar an benachbarten Impfstellen vorkommen, sie verdankt somit die Differenz ihrer Ausbildung nicht einem prinzipiellen Gegensatze, sondern zufälligen oder lokalen Verhältnissen.

Ich erkläre diese Form in der Weise, daß hier die Hüllenantikörper eine völlige Abtötung des Infektionserregers bewirken, bevor derselbe noch zu einer stärkeren Ausbildung gelangt ist; bleibt ein Teil am Leben, so bewirkt er Weiterwachsen der Papille und gibt den Anstoß zu beschleunigter Areolabildung. Daß die Papel so langsam in Erscheinung tritt, ist dadurch zu erklären, daß die Antikörper nur in sehr geringer Menge vorhanden sind.

Die kachektische Reaktion.

Die Impfung bei schwer anämischen Kindern bietet die charakteristische Abweichung vom Normalverlaufe, daß die Hyperämie fast gänzlich fehlt, die Areola spät erscheint, nur durch kurze Zeit angedeutet, von keinem Fieber begleitet ist und daß Nachimpfungen noch zu sehr späten Terminen positives Resultat geben.

Das Wachstum der Papille hingegen weicht vom normalen kaum ab: wir bemerken dieselbe langsam — eher etwas langsamer ansteigende Linie; sie erreicht aber eine größere Ausdehnung als in der Norm, weil sie erst zu einer viel späteren Zeit in ihrer Zunahme gehemmt wird.

Das Fehlen der Hyperämie könnte auf 2 Arten erklärt werden: entweder erfolgt wohl Toxinabgabe in die Haut, diese ist aber nicht imstande, mit Hyperämie zu reagieren, oder es erfolgt so gut wie keine Abgabe von Toxin, weil fast keine Antikörper gebildet werden.

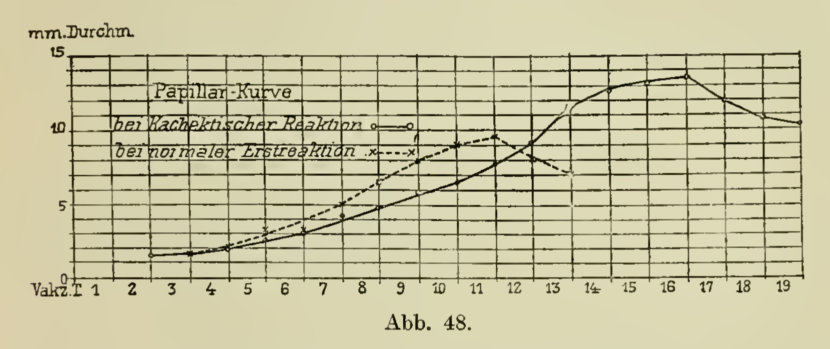


Abb. 48.

Die letztere Annahme ist die wahrscheinlichere, denn

1. eine leichte Hyperämie ist möglich: eine solche zeigt sich beim Eintritte der Papel und als schmale Zone zur Zeit der Areola;
2. auch das Fieber fehlt;
3. auch die Allergie wird später erreicht.

Analogien für mangelnde Antikörperproduktion bei Kachektischen kennen wir aus der Antikörpergewinnung bei Tieren; kranke Kaninchen z. B. lassen oft die Präzipitinbildung vermissen.

Die Abbildung ad 174 vergleicht den Verlauf des Papillarwachstums in dem pag. 25 beschriebenen Falle kachektischer Reaktion mit der Reaktion eines normalen erstvakzinierten Säuglings, bei dem ebenfalls 2 Impfstellen zur Entwicklung kamen. (Josefa K. 3⅔ Mt., Impfung am 7./7. 1906.)

Das Wachstum der Papillen ist zunächst durchaus gleichartig, bald aber bleibt das kachektische Kind zurück, als ob seine Haut für den Vakzineerreger ein ungünstiger Nährboden wäre. Am 10. Tage, an dem eine aus Drehung hervorgegangene Papille gewöhnlich 10 *mm* Durchmesser hat, beträgt der Durchmesser (Durchschnitt aus 2 Papillen) noch nicht 6 *mm*. Der Nährboden ist ungeeignet, aber die Entwicklung wird

nicht durch Antikörper gestört, so kann sie sich bis auf 13·5 *mm* ausdehnen; das Maximum ist erst am 17. Tage erreicht.

4 Nachimpfungen des 9. Tages gelangen noch zu Differenzierung, ihre Papillen erreichen Durchmesser von 5—6 *mm*; der Stillstand ihres Wachstums erfolgt erst am 17. Tage. Nachimpfungen vom 10. Tage an geben teils unsichere, teils Frühreaktion, es ist also doch allmählig eine Immunisierung eingetreten.

Bei der Impfung eines anderen, schwer anämischen Kindes Robert F. (15. Februar 1907) erreichten die Papillen erst am 15. Tage die gewöhnliche Maximalgröße von 10 *mm*; sie wuchern aber bis zum 19. Tage zu einem Durchmesser von 15 bis 16 *mm* an. Erst am 21. Tage begann die Involution, die wir z. B. bei dem stark allergischen Kinde I der Abbildung 47 am 12., bei dem weniger allergischen II am 15. Tage eintreten sehen.

Die Verhältnisse der kachektischen Reaktion waren den alten Ärzten bekannt und wurden von ihnen in einem ganz ähnlichen Grundgedanken ausgelegt; wenigstens scheint es mir so, als wenn z. B. Reiter das Gefühl einer Antikörperbildung gehabt haben müsse, wenn er meint: „daß bekanntlich die Kuhpocken desto größer werden, je langsamer sie sich entwickeln, und deshalb auch eine oder nur wenigere Kuhpocken an einem Impflinge um so größer werden, als mehrere, da wenigere das Kuhpockenfieber später erregen und deshalb längere Zeit zum Wachsen haben; auch bei schwachen Kindern, die an Skrofeln, Rhachitis und Abzehrung leiden, verlaufen die Kuhpocken viel träger".

Theorie des Blatternexanthems.

„Bei keinem anderen Exanthem haben wir alles so in unserer Hand, als bei den Kuhpocken; ist bei diesen alles genau aufgeklärt, so wird es leicht sein, nach der Analogie auf alle übrigen Exantheme zu schließen."
Eichhorn im Jahre 1826.

Diese Worte sind zu einer Zeit geschrieben, wo die Verbindung von Exanthem und Vakzination noch viel mehr auf der Hand lag als heute: den damaligen Ärzten waren die Blattern noch so familiär wie uns die Masern; sie sahen die verschiedenartigsten Modifikationen des Blatternausschlages bei solchen Menschen, die in der Jugend vakziniert oder varioliert worden waren; endlich war ihnen der Zusammenhang von Blattern und Vakzine auch darum geläufig, weil hie und da eine Variolovakzine, die nur einige Generationen auf der Kuh überzüchtet worden war, ganz ähnliche abgeschwächte Blatternausschläge verursachte.

Heute kennen wir die Blattern kaum noch vom Hörensagen. Der schützende Effekt der Vakzine ist zu einem Glaubenssatze geworden, den der Arzt aus Tradition verteidigt; er übt die Impfung und die Nachschau wie eine rituelle Handlung aus, bei der man sich nichts mehr denkt.

Daß es die allgemeine Verbreitung der Vakzination ist, welche die Blattern verhindert, ist uns von unseren Lehrern eingepropft worden: eine solche Überzeugung ist nur eine halbe, sie verhält sich zu der aus eigener Anschauung gewonnenen wie die passive zur aktiven Immunität.

Die genaue Beobachtung der Revakzinationsformen, die ja den meisten Ärzten leicht möglich ist, ist ein geeignetes Mittel, um einen aktiven Glauben an den Wert der Schutzpockenimpfung zu gewinnen. Durch das liebevolle Eindringen in diese kleine Reaktion wird uns das Verständnis gegeben, in welcher Weise der vakzinale Prozeß gegen den großen Feind, die Variola, Immunität verleiht.

Ich gehe jetzt noch einen Schritt weiter: ich möchte, daß wir, mit dem Schlüssel der Frühreaktion versehen, auch das Geheimnis des Blatternexanthems aufschließen; mit Eichhorn glaube ich, daß wir dann Analogien auch auf andere Exantheme ziehen können; wohl nicht auf alle, aber doch wenigstens auf die, welche nach Inkubationszeit und Ausbreitung mit dem Variolaexanthem Ähnlichkeit besitzen.

1. Die Variola inoculata.

Die Variola ist ebensogut überimpfbar wie die Vakzine, ist ja doch die Vakzination aus der Variolation hervorgegangen. Die Entwickelung der lokalen Pustel ist ganz ähnlich, einige Tage nach dem Auftreten der Areola entsteht aber ein allgemeines Exanthem, von dem jede einzelne Effloreszenz den Entwicklungsgang einer Impfpustel durchmacht.

Bohn faßt die Berichte über die inokulierten Blattern folgendermaßen zusammen:

Die erste Periode, die Inkubation, reicht vom Akte der Insertion bis zur ersten sichtbaren Wirkung des Blatterngiftes an der Impfstelle. Sie beträgt durchschnittlich 3 Tage und ist symptomlos; die Stiche oder Schnitte scheinen, nachdem die traumatische Reaktion sich verloren hat, zu vergehen und das Allgemeinbefinden bleibt ungestört.

Die zweite Periode begreift die Lokaleruption; es erheben sich unter mäßigem Jucken am 3. oder 4. Tage (selten später) rote Knötchen an den Einstichen, welche in den folgenden 4 bis 5 Tagen zu wirklichen Blattern sich ausbilden. Zugleich wird die Achselhöhle schmerzhaft, indem ihre Drüsen anlaufen, und der Schmerz teilt sich zuweilen der ganzen Schulter mit. Diese zweite Periode, von durchschnittlich 4tägiger Dauer, geht bis zum 7. oder 8. Tage post inoculationem. Sie schließt mit dem Eintritt des Fiebers ab, welches die dritte Periode charakterisiert.

Dasselbe entwickelt sich allmählich oder hebt plötzlich an und ist in seiner Stärke sehr ungleich. Frost, mit Hitze abwechselnd, allgemeine Angegriffenheit, Schwere des Kopfes, Lendenweh und gastrische Störungen begleiten es. Bei jungen Kindern wurden Konvulsionen so häufig beobachtet, daß sie fast zu dem Prozesse zu gehören schienen. Die Fieberperiode dauert 2—3mal 24 Stunden (vom 8.—10. Tage post inoculationem); während derselben reifen die Lokalblattern, fangen an sich zu trüben und die Hautentzündung ringsum sowie die Armgeschwulst stehen auf ihrer Höhe. Zuweilen bricht in der zweiten Hälfte des febrilen Zeitraumes eine mehr oder weniger verbreitete Scharlachröte (Rash) auf dem Körper aus, welche nach 24—36 Stunden verschwindet.

Die vierte Periode endlich begreift die Generaleruption: das Fieber erlischt, die Entzündung am geimpften Arme geht zurück, die Kranken atmen freier auf, aber

der Körper bedeckt sich, in 2—3 Tagen, bald typisch vom Gesicht aus nach abwärts, bald unregelmäßig hier und dort mit Blatternknötchen, welche allmählich in Pockenbläschen sich verwandeln. Der allgemeine Pockenausschlag fällt durchschnittlich auf den 10. oder 11. Tag, unterliegt jedoch Schwankungen bis zum 12. und 13. Tage, je nachdem sich nämlich das Fieber früher oder später an die Lokaleruption angeschlossen hat.

Die Impfstelle zeigt dieselben Phasen wie bei der Vakzination: Latenz, Auftreten der Papel, Differenzierung in Papille und Aula. Am 8. bis 10. Tage Eintritt der Areola, Trübung des Inhaltes der Pustel, die dann allmählich sich involviert.

Die Allgemeinerscheinungen, die hier wie dort, ungefähr gleichzeitig mit der Hautentzündung, der Areola, eintreten, unterscheiden sich nur durch ihre Schwere von denen bei Vakzination. Der wichtigste Unterschied liegt in dem Auftreten der Blatterneruption am 10. bis 11. Tage.

Heute ist es nicht mehr angängig, Variolation am Menschen auszuüben; wir sind deshalb auf die Versuche an Affen angewiesen; am neuesten und vollkommensten sind die Untersuchungen von Brinckerhoff und Tyzzer.

Diese amerikanischen Forscher, welche im vergangenen Jahre auf den Philippinen mit dem Variolamaterial einer dortigen Epidemie an einer großen Anzahl Affen experimentierten, beschreiben den Verlauf nach Inokulation der Bauchhaut mit 6—12 Schnitten folgendermaßen:

24 Stunden nach der Inokulation zeigt sich die Haut in der Umgebung des Kratzeffektes in einer Ausdehnung von ungefähr 2 *mm* dunkler und leicht geschwellt.

Nach 3 Tagen ist die Erhöhung stärker ausgesprochen, die Farbe des Fleckes wechselt von dunkel auf rosa bis rot. Man kann sagen, daß nunmehr der spezifische Prozeß makroskopisch begonnen hat. Die vorhergehende Veränderung ist in keiner Weise verschieden von den Folgen eines einfachen Kratzeffektes ohne Einführung von Virus.

Nach 4 Tagen erreicht die Läsion gewöhnlich eine Breite von 6—7 *mm* und stellt eine scharf begrenzte rosa oder rote Erhebung dar, welche sich hart anfühlt und an ihrer Spitze eine kleine Kruste trägt. Diese führt sich zurück auf eingetrocknetes Blutserum, das bei der Inokulation ausgeflossen war. Die Kruste ist aber ein wenig größer geworden. Die Haut in der Umgebung der Kruste ist um diese Zeit mehr oder weniger durchscheinend. Man kann oft nicht recht entscheiden, ob die durchscheinende Hautstelle der Sitz eines umschriebenen Bläschens ist oder nicht.

Nach 5 Tagen zeigt die Läsion die charakteristischen Zeichen der Pocke: man kann zwei ziemlich gut abgegrenzte Zonen unterscheiden, welche jenen entsprechen, die man in Schnitten im Mikroskope sieht. Vom Zentrum zur Peripherie schreitend haben wir eine zentrale Kruste, dann ein ringförmiges Bläschen, endlich eine Zone von Exsudation und Hyperämie. Die Läsion hat jetzt eine Breitenausdehnung von 6 bis 8 *mm*.

Nach 6 Tagen ist das Bild mit Ausnahme einer Ausdehnung der Zonen gegen die Peripherie unverändert. Ungefähr zu dieser Zeit erfährt aber das Profil der Läsion insofern eine Veränderung, als es seine gleichmäßige Kontur verliert und die Form eines flachen Plateaus annimmt. Das ringförmige Bläschen erhebt sich wallartig um die Kruste mit steilem Abfall gegen die hyperämische Zone der Areola.

Nach sieben Tagen ist Kruste und Bläschen wieder etwas weiter ausgedehnt, wobei die Kruste verhältnismäßig an Raum gewonnen hat. Das subkutane Ödem ist weniger ausgesprochen.

Nach 8 Tagen hat die Breitenausdehnung der Läsion definitiv aufgehört, die Rückbildung beginnt. Sie kennzeichnet sich dadurch, daß die Kruste sich auf das ganze Gebiet des Bläschens ausdehnt. Zur selben Zeit verbleicht die hyperämische Zone, das subkutane Ödem verschwindet.

Bei 65 mit Variola geimpften Affen entstand in 50 Fällen ein Exanthem, und zwar am 7. 8. 9. 10. Tage
in 7 26 14 3 Fällen.

Die Ausdehnung des Exanthems variierte stark; bei manchen Tieren sah man bloß eine typische Läsion, bei anderen mehr als 100.

Die Verteilung des Exanthems zeigte Vorliebe für bestimmte Regionen. Am meisten war das Gesicht der Sitz einer Eruption. An den übrigen Körperteilen zeigte sich das Exanthem, in der Reihenfolge der Häufigkeit geordnet: Knöchelgegend, Skrotum, Analgegend und Schwanzansatz, Handflächen, Fußflächen, Innenseite der Arme und Oberschenkel. Das Exanthem schien den Stamm und die äußeren beharten Flächen der Extremitäten zu vermeiden.

Die Ausbildung des Exanthems war ziemlich übereinstimmend: Die Effloreszenzen entstanden als kleine rosenfarbene, selten mehr als 1 *mm* durchmessende Papeln. Am nächsten Tage ist die Papel breiter, mißt oft 2 *mm* im Durchmesser und zeigt eine bläschenartige Struktur. In der Mehrzahl der Fälle trübte sich der flüssige Inhalt am nächsten Tage und nach Ablauf weiterer 24 Stunden waren die Effloreszenzen vollständig vertrocknet. Bei manchen Tieren dauerte die Entwicklung länger. Auftreten und Abtrocknen des Exanthems erfolgte zuerst am Gesichte, dann an den übrigen Körperteilen.

Die Temperatur zeigt fast immer eine deutliche Erhebung am 6. Tage, die dem Auftreten des Exanthems um 24—48 Stunden vorausgeht. Das Fieber fällt meist lytisch ab.

Die regionären Lymphdrüsen schwellen regelmäßig am 4. bis 5. Tage an, verkleinern sich vom 9. bis 10. Tage an, bleiben aber noch durch längere Zeit härter als normal.

Die inneren Organe geben weder makroskopisch noch mikroskopisch einen positiven Befund, speziell nicht Knochenmark und Hoden, in denen sich bei menschlicher Variola spezifische Veränderungen finden.

Der Affe reagiert also auf Inokulation mit Variola in ganz ähnlicher Weise wie der Mensch, nur bildet sich das Exanthem nicht zu schönen Pusteln aus, sondern die Effloreszenzen werden schon in einem früheren Stadium in ihrer Entwickelung gehemmt. Das Exanthem tritt zwar um 1—2 Tage früher ein als beim Menschen, aber die Phase des Exanthemeintrittes ist dieselbe wie bei der Variolainokulation des Menschen: der Eintritt erfolgt ungefähr 2 Tage nach der Areola der primären Lokalaffektion, die wir im weiteren nach L. Pfeiffer Protopustel nennen wollen.

2. Zusammenhang zwischen Protopustel, Fieber und Exanthem.

Die Darstellung der Variola inoculata auf Abb. 49 vereinigt einen wirklichen Temperaturverlauf und eine wirkliche Leukozytenkurve von

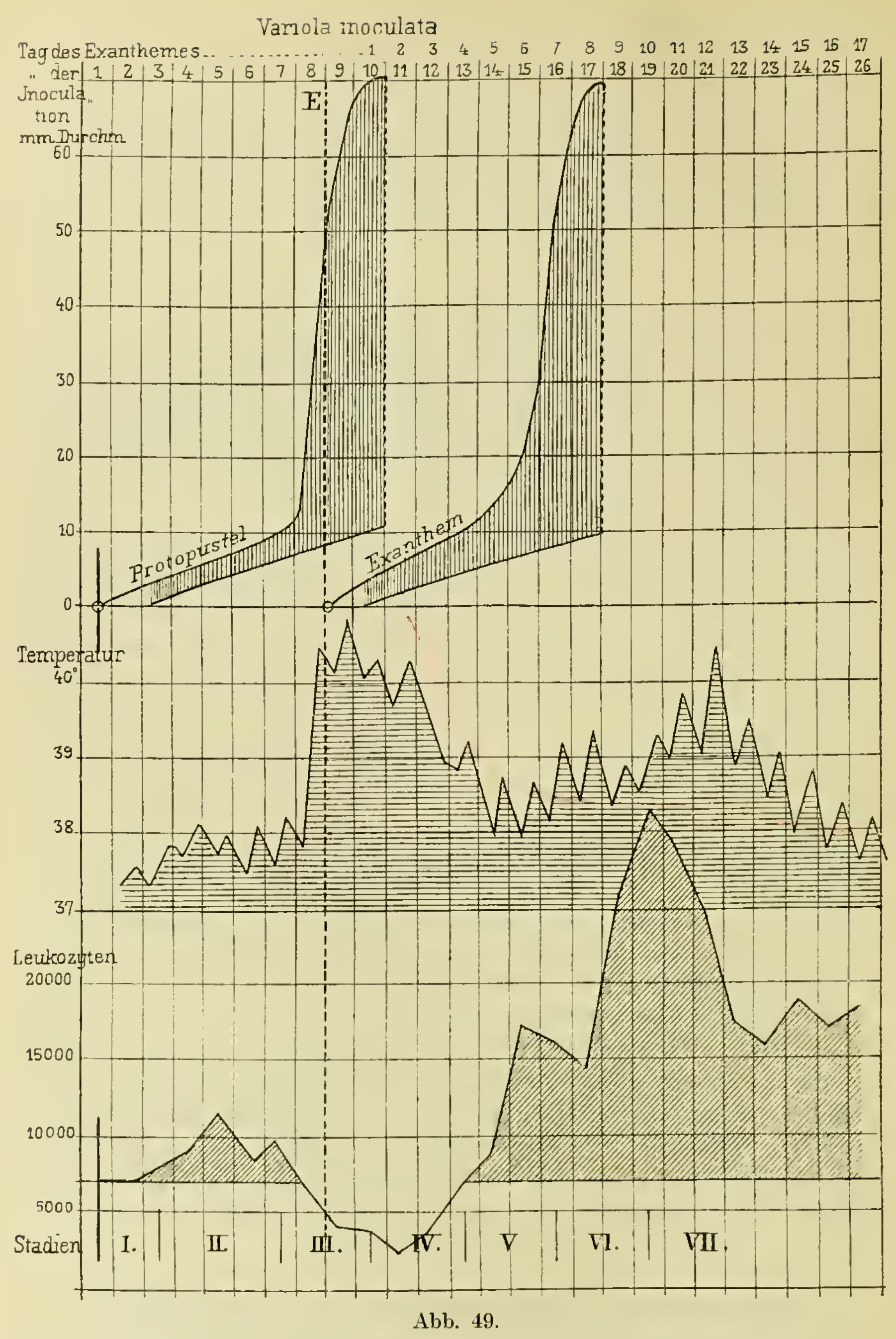


Abb. 49.

Kurven der Protopustel, des Exanthems der Temperatur und der Leukozytenzahl bei Variola inoculata.

Sobotka mit einer halbschematischen Darstellung der Areolar- und Papillarkurve des Exanthems und einer ganz schematischen des Verlaufes einer supponierten Protopustel.

M. Božena (Sobotka, pag. 415), 5⅔ J. alt, ungeimpft, am 4./2. 1893 mit Skabies aufgenommen. Tägliche Leukozytenzählung. 7./2. Skabies abgeheilt. „10. Februar Erbrechen, Kopfschmerzen, Temperaturanstieg auf 40·4; am 12. Februar und noch deutlicher am 13. traten die ersten Spuren eines Variolaexanthems auf. (Auf der Kurve ist am 12. vermerkt: Stippchen.) Am 16. ein dichtes, besonders im Gesichte und an den Extremitäten ausgeprägtes Exanthem in Form von gedellten Bläschen, am 18. und 19. Februar starke Rötung der Umgebung der Pusteln und Schwellung der Haut. Mittelschwere Variola vera. 8. März. Als geheilt entlassen."

Es waren somit für die Darstellung gegeben: eine nach zweistündigen Messungen ausgeführte Temperaturkurve und die täglich vor dem Frühstücke bestimmte Leukozytenzahl, ferner als Anhaltspunkte für das Exanthem: Stippchen am 12., gedellte Bläschen am 16.; Rötung und Schwellung am 18. und 19. Daraus konstruierte ich die Kurve des Exanthems mit der Annahme, daß eine Effloreszenz, sagen wir am Rücken, genau nach derselben Methode gemessen wäre, in welcher ich die vakzinalen Effloreszenzen messe. Für den 12. wurde der Beginn als Papel von 3 *mm* angenommen; für den 16. eine Papille von 6 *mm* mit einem 3 *mm* breiten Hofe; für den 18. der Beginn der Areola.

In dem Falle lag eine spontane Ansteckung mit Variola vor, als deren Tag man ungefähr den letzten Jänner annehmen kann, nachdem das Exanthem am 12. Februar auftrat. Ich mache nun die Supposition, das Exanthem sei nicht einer kryptogenetischen Infektion, sondern einer Inokulation gefolgt. Diese müßte dann am 3. Februar stattgefunden haben, da das Fieber am 8., das Exanthem am 10. Tage nach einer solchen einzutreten pflegt.

Zur Konstruktion der Kurve der Protopustel benutzte ich die Angaben von Bohn, daß die Papel am 3. Tage eintritt, die Areola am 8. Die Papillarkurve ist angelehnt an die Illustrationen von Ballhorn und Stromeyer, Traité de l'inoculation vaccine 1801, im Nachdruck bei Crookshank, pag. 288. Die Durchmesser der Papille sind dort bei der Blatter des 8. Tages 7 : 7 *mm*, am 10. zirka 9 : 11, am 12. Tage 10 : 11. Jedenfalls weicht also meine Darstellung von dem wahren Verlaufe nicht wesentlich ab.

Die Fieberkurve der Blattern ist bekannt: nach einem mäßigen Anstieg in den letzten Tagen der Inkubationszeit tritt unter schweren Allgemeinerscheinungen eine hohe Temperatursteigerung ein. (Im vorliegenden Falle auf 40·4 bei Erbrechen und Kopfschmerzen.) Nach 2—3 Tagen hohen Fiebers zeigen sich die ersten Spuren des Exanthems im Gesichte, dann auf den Extremitäten. Während der Ausbildung des Exanthems tritt Erleichterung der Allgemeinerscheinungen und Nachlaß des Fiebers auf; erst wenn nach einer Woche die neuen Effloreszenzen eitrig werden, steigt das Fieber neuerdings an und bleibt so lange auf der Höhe, bis das Exanthem einzutrocknen beginnt.

Die Leukozytenkurve zeigt einen Anstieg in der Inkubationszeit wie bei der Vakzination, dann während des ersten Fiebers einen bedeutenden Abfall; erst wenn das Exanthem gebildet ist, erfolgt wieder ein Anstieg, der während der zweiten Fieberperiode zu sehr hohen Werten führt.

Die Lokalerscheinungen an der Stelle der Inokulation bestehen aus dem Auftreten der Knötchen, der Differenzierung und dem Eintritte der Area gleichzeitig mit dem ersten Fieber. Regelmäßig finden sich Nebenpocken innerhalb der Areola, die wir bei der Vakzination seltener sehen. Wenn die Areola auf ihrer Akme angekommen ist, erscheinen Stippchen auf Gesicht und Händen, dann auch am übrigen Körper; sie entwickeln sich wieder zu gedellten Bläschen und nach einigen Tagen bildet sich ein subkutanes Infiltrat und eine Rötung der umgebenden Haut aus, welche der Areola der Protopustel analog ist.

Beim Ablaufe einer vollentwickelten Variola inoculata lassen sich 7 Phasen unterscheiden:

Phasen	Infektionsstelle	Übrige Haut	Temperatur	Leukozyten
1.	Latenz	—	—	—
2.	Papel, Papille	—	subfebril	Leukozytose
3.	Areola	—	1. hohes Fieber	Abfall
4.	Verblassen der Areola, Papille wird gelb	Stippchen	Abfall	Leukopenie
5.	Eintrockung	Bläschenbildung	Zunahme	Zunahme
6.	—	Areola	2. Fieber	hohe Leukozytose
7.	—	Eiterung, Abnahme der Areola	Abnahme	Abnahme

Jede Phase dauert ungefähr 3 Tage; bei rudimentärem Charakter des 2. Exanthems sind aber die Phasen 5—7 wesentlich abgekürzt.

3. Natur des Exanthems.

Wir kennen Exantheme von zweifellos nervöser Natur (Herpes zoster) und von sicherer epizootischer Ätiologie (Scabies); bei der Variola ist es außer Zweifel, daß sie keiner dieser beiden Gruppen angehört, da die Eruption einerseits das virulente Agens reproduziert und anderseits unmöglich durch äußere Infektion gleichmäßig auf alle Hautstellen gelangen kann.

Auf dem Wege des Körperinneren gelangen lebende Infektionserreger in die Haut; es frägt sich nun zunächst, auf welchen Bahnen? Wenn sie durch die Lymphgefäße verbreitet würden, müßte man eine stärkere Abhängigkeit von dem Orte der primären Infektion erkennen; aber bei Inokulation am Arme erscheint das Exanthem wie bei der kryptogenetischen, wahrscheinlich

auf dem Respirationswege erworbenen Variola zuerst im Gesichte und geht dann von oben nach unten auf den übrigen Körper.

Es bleibt also nur der Blutweg, der arterielle Weg übrig. Dafür spricht vor allem die Beobachtung L. Pfeiffers, daß die Pusteln häufig reihenweise entlang den Interkostalarterien sitzen.

Wir müssen uns vorstellen, daß die Blatternerreger im arteriellen Blute ankommen und sich aus irgendeiner Ursache nach Art eines embolischen Prozesses in der Haut festsetzen.

Das Blatternexanthem zeigt sich als kleinste Knötchen am 10. Tage nach der Inokulation. Wann muß der Erreger sich in der Haut festgesetzt haben, damit er am 10. Tage ein Knötchen erzeugen kann? Eine ähnliche Papel zeigt sich am Primäraffekt, der Protopustel, 2 Tage nach der Inokulation des Keimes.

Wir wissen, daß dieser Termin bei der gewöhnlichen Impfung zwischen 24 und 5 × 24 Stunden variiert und daß die Latenz um so kürzer ist, je mehr und intensivere Jmpfungen vorgenommen worden sind. Als maximale Latenzzeit können wir hier, bei einer so reichlichen Aussaat 2 Tage annehmen; also kann die Embolie nicht früher als am 8. Tage erfolgt sein. Als minimale Zeit kann 12 Stunden gelten, die Embolien sind also nicht später als am Ende des 9. Tages erfolgt. Jedenfalls erfolgt somit die Aussaat in der 3. Phase. Ich mache für die eine Effloreszenz, deren Verlauf ich aufzeichne, eine mittlere Annahme, indem ich ihre Fixation in der Haut für den Übergang zwischen dem 8. und 9. Tage einsetze.

Wir ziehen nun durch diesen Punkt eine Senkrechte E und sehen, in welcher Richtung sich die anderen meßbaren Qualitäten zur Zeit der Aussaat bewegen.

Die Leukozytenzahl ist seit 2 Tagen in energischem Abfalle, die Areola der Protopustel seit 18 Stunden, das Fieber seit 12 Stunden in energischem Aufstiege. Die Aussaat findet mithin in derselben Phase statt, die wir als durch den Eintritt von Antikörpern bedingt ansehen müssen. Wie ist dieser auffällige Zusammenhang zu erklären?

Überlegen wir die Bedingungen, die mitspielen können, um eine Fixation in den arteriellen Kapillaren herbeizuführen.

Die meisten Embolien erfolgen durch größere Partikel, die von einer Klappe losreißen. Einfache Bakterien pflegen keine Embolien zu machen, sondern ungehindert den Kreislauf zu passieren. Wir kennen bei einer Reihe von Erkrankungen die Anwesenheit bakterieller Erreger im Blute, ohne daß es zu embolischen Prozessen kommt.

Verbinden sich vielleicht die Blatternerreger mit Exsudationsprodukten des Kreislaufes zu größeren Klumpen? Der einzige Ort, wo diese Bindung erfolgen könnte, wo das Blut zwischen Lunge und Arterien einen längeren

Halt machen könnte, wären Vorhof oder Ventrikel des linken Herzens. Dafür müßte sich ein anatomischer Anhaltspunkt finden. Endokarditische Befunde sind aber kolossale Seltenheiten (Parrot fand unter 600 Fällen keinen einzigen) und gehören wahrscheinlich der secundären Eiterinfektion an (Huguenin).

Die zweite Möglichkeit ist die, daß die Bakterien untereinander zu größeren Klumpen geballt sind. Von wo kommen sie aber als Klumpen her? Wenn aus dem venösen Kreislaufe, müßten sie schon wenigstens teilweise in der Lunge deponiert werden. Hiefür fehlt wieder der anatomische Befund.

Können sich die Klumpen in den Arterien bilden? Das ist bei der Kürze der Durchströmungszeit nicht wahrscheinlich.

Dagegen wäre für die Klumpenbildung Zeit gegeben in der nächsten Station, im Kapillarkreislauf. Nehmen wir an, daß die Bakterien die Tendenz haben, sich aneinanderzuhängen, daß sie aneinander kleben bleiben, so braucht es nur eines geringen Stromhindernisses, um eine größere Zahl von Bakterien einander nahe zu bringen; sie können durch ihre eigene Masse dann nicht weiter und bleiben wie ein Fremdkörper in der Kapillare stecken. Der Vorgang, zu dem wir auf dem Wege der Überlegung gelangen, hat große Ähnlichkeit mit dem Phänomen, das man seit Gruber im Reagensglase kennt, mit der Agglutination.

Halten wir nun zusammen, daß es die Phase des Antikörpereintrittes ist, in welcher die Aussaat erfolgt, daß wir aus anderen Beobachtungen schließen müssen, daß die Antikörper dieser Phase Hüllenantikörper sind, so erscheint die Vermutung begründet, daß die Embolien unter der Wirkung von Agglutininen zustande kommen.

Jede Verlangsamung des Blutstromes muß Gelegenheit geben, daß die Agglutination besser vor sich gehen kann. Damit stimmt die Tatsache überein, „daß die Pocken häufig da am dichtesten stehen, wo vor der Infektion mechanische und chemische Reize eingewirkt haben und die Gefäßwände sich im Zustande der chronischen Entzündung befinden. Jodbepinselungen, Sinapismen, Epispastica, oberflächliche Erosionen sind nach dieser Richtung von Bedeutung“ (Huguenin).

Die Agglutination, welche die Effloreszenzen im Gesicht und auf der Brust setzt, müßte während des Anstieges des ersten Fiebers, die Agglutination in den Gefäßen der unteren Extremitäten etwa 1—2 Tage später erfolgen; damit können die an sich widersprechenden Angaben von Curschmann und Zülzer erklärt werden: der erstere konnte durch Läsionen der Haut während des ersten Fiebers keine Blattern lokalisieren, Zülzer dagegen gibt an, daß, wenn man „gleich nach den ersten Anzeichen der Effloreszenzen Bindetouren macht“ (wohl um die Beine), daselbst mehr Pocken erscheinen.

4. Mikroskopische Anhaltspunkte für die Agglutinationstheorie.

Ich hätte es mir nicht gestattet, den Gedanken einer Agglutination auszusprechen, wenn ich nicht mikroskopische Anhaltspunkte dafür in der Literatur gefunden hätte.

Weigert, der im Jahre 1874 die Histologie der Pocken in klassischer Weise festlegte, teilt Befunde mit, welche sich durch meine Theorie sehr schön erklären würden.

In ganz jungen Pocken, vor der Eiterung, namentlich in hämorrhagischen Fällen, fand er „Schläuche von Bakterien", die im Korium unter der Pocke, nahe dem Zentrum der Koagulationsnekrose liegen. Die Bakterien finden sich nur in der Nähe von Stellen, in denen sich eine Wirkung des Pockengiftes zeigt. Mitunter lagen die Haufen genau unterhalb der Mitte der diphtheroiden Hauptherde. Die Schläuche waren scharf konturiert und sehr oft ließ sich eine endothelartige Zellenbegrenzung desselben nachweisen. Die Schläuche verliefen in derselben Richtung wie die kleineren Blutgefäße. Mitunter fanden sie sich in der Achse der Papillen und hatten dann die größte Ähnlichkeit mit strotzend injizierten Blutgefäßen.

Weigert hat wohl nur deshalb nicht an Agglutination gedacht, weil dieses Phänomen damals noch unbekannt war. Es läßt sich der Einwand machen, daß die Bakterienschläuche, wenn sie schon den Pockenerreger enthalten sollen — was durch die Lokalisation zur Hautpocke wahrscheinlich erscheint — durch sekundäres Anwachsen einzelner dort deponierter Pockenerreger zu Kolonien entstanden sein könnten. Die Haut ist ja sicher der Ort, an dem der Erreger sich gut vermehren kann. Nun liegen aber ähnliche, wenngleich umstrittene Befunde für innere Organe vor, bei denen die Annahme einer sekundären Vermehrung der Erreger höchst unwahrscheinlich ist: hier kann wohl das Konglomerat nur passiv angewachsen sein, nicht durch aktives Wachstum.

Wenn Agglutination den Anstoß zur Fixirung des Virus gibt, so ist es ja auch nicht recht einzusehen, warum nur in der Haut eine solche erfolgen sollte. Aus den Befunden Weigerts und Zülzers ist es wahrscheinlich, daß der Vorgang im ganzen Körper stattfindet, daß es aber nur in der Haut zu einer Weiterentwickelung der Infektionserreger kommt.

Weigert fand bei Fällen, die im allerersten Stadium der Pocken gestorben waren (gewöhnlich erfolgt der Tod erst im 2. Fieber) auch „in Leber, Milz, Lymphdrüsen und Nieren Schläuche mit Zoogloeamassen angefüllt, von gefäßartiger, mitunter kernhaltiger Membran umgeben, zuweilen rote Blutkörperchen in den Massen eingeschlossen. In der Niere fanden sie sich öfters in der Schlinge eines Glomerulus, in der Leber am Platze der Kapillaren. Je nach dem Stadium, in dem der Kranke verstorben war, fand sich bei ganz jungen Hautpocken noch keine Veränderung in der Umgebung dieser Schläuche; dann schwächere Färbbarkeit der Keime, am frühesten in der Leber. Weiterhin verschwinden die Keime ohne Veränderung der Struktur des Protoplasmas; dann verliert dieses sein normales Gefüge, aber es zeigen sich keine Reizerscheinungen; endlich verschwindet die scharfe Begrenzung der Bakterienherde.

In drei Fällen späterer Stadien fand er miliar sichtbare scharf umschriebene kleinste Nekrosen in der Leber.

Chiari fand ähnliche Herde in den Hoden und faßt sie als der Hautaffektion gleichsinnige Lokalisation der Variolalymphe auf. Auf die Mikrokokkenbefunde legt er kein Gewicht, weil sie nicht konstant seien.

Zülzer sah bei Variola haemorrhagica, die meist zwischen 3.—9. Krankheitstage zum Exitus geführt hatte, „die Hautkapillaren mit eigenartigen Sphärobakterien verstopft“ und ähnliche Gebilde auch besonders in den Nieren.

Inwieweit die Befunde durch das Bestreben beeinflußt waren, die Erreger der Variola kennen zu lernen, läßt sich schwer abschätzen; Huguenin ist gencigt, alle Befunde von pockenähnlichen Gebilden in inneren Organen als Sekundärinfektionen zu erklären.

Daß Brinckerhoff und Tyzzer keine Läsionen in den parenchymatösen Organen gefunden haben, spricht nicht entscheidend gegen Weigert, weil bei den Affen auch die Hautpocken nur zu einer minimalen Entwicklung kamen.

Die Frage, ob wir Pockenerscheinungen auch in den inneren Organen annehmen können, ist mithin bis heute als eine ungelöste zu betrachten. Sicher ist, daß wenn solche auch stattfinden, sie nicht zur Blasen- und Pustelbildung und zur Reproduktion des Virus führen.

Besprechung einiger Schwierigkeiten der Agglutinationstheorie.

Ich bin mir wohl bewußt, daß die Annahme von Agglutination als Ursache eines Exanthems, bevor wir noch den Erreger und dessen Fähigkeit zur Agglutination kennen, ins Gebiet der reinen Hypothese gehört. Die Befunde von Kraus und Sternberg, daß Ausflockungserscheinungen in den Körpersäften nicht zustande kommen, müssen nicht auch für die Kapillaren Geltung haben. Ebensowenig scheint es mir a priori sicher, daß bei Syphilis und Typhus die Exantheme durch die kapillare Ansiedlung einzelner Keime entstehen, wie Kraus annimmt (Wr. klin. Wochenschr. 1907, 9). Gerade beim Typhus findet man mikroskopisch vielfach Häufchen von Bakterien in der Leiche; immerhin könnte es sich ja da auch um postmortales Wachstum handeln und es wäre darauf zu achten, ob in ganz frischen Roseolen die Bakterien schon in Haufen vorkommen. Schwieriger ist die Frage, warum beim Typhus trotz der starken Agglutinationskraft des Serums keine allgemeinen Exantheme auftreten, sondern die Roseola sich auf den Stamm beschränkt.

Welcher Erreger immer bei der Variola maßgebend sei, sicher ist es, daß es sich um korpuskuläre Elemente handelt, weil das Virus der Variolalymphe durch Berkefeldfilter *N* zurückgehalten wird (Brinckerhoff und Tyzzer). Ob es agglutinable Bakterien sind, ist freilich noch ganz unerklärt. Auf die Arbeiten von De Waele und Sugg, welche als Erreger Streptokokken ansehen und gerade die Agglutination als charakteristisches Diagnostikum verwenden, stütze ich mich aus dem Grunde nicht, weil mir ihre Beweise für den ätiologischen Wert nicht sicher erscheinen. Auch wenn der Cytorrhyctes Guarneri zu Recht besteht, so ist es a priori höchstwahrscheinlich, daß er agglutinationsfähig sein wird, wie die meisten der bisher bekannten Infektionserreger.

Am bequemsten wäre es, wenn man mit Vakzine die Frage des Blatternexanthems lösen könnte; dazu ist aber nicht sehr viel Aussicht.

Calmette hat bei Kaninchen intravenös Lymphe eingespritzt; dieselben werden immun ohne äußere Erscheinungen. Wenn man ihnen aber in den ersten 24 Stunden nach der Injektion den Rücken rasiert, entwickelt sich daselbst am 4. Tage eine Vakzineeruption. Wenn man erst später rasiert, bildet sich keine Eruption mehr. Der Versuch ist in meinem Sinne nicht zu

deuten, man müßte denn annehmen, daß die Agglutination schon innerhalb von 24 Stunden aufträte, was trotz des schnellen Ablaufes der Immunisierungsvorgänge beim Kaninchen höchst unwahrscheinlich erscheint. Ich möchte hier glauben, daß bei intravenöser Injektion andere Verhältnisse anzunehmen sind, als bei kutaner Infektion, daß sich hierbei die Erreger vielleicht auch ohne Agglutination in den durch das Rasieren verletzten Gefäßen festsetzen können.

Das bringt uns auf die Frage: was ist zuerst in der Haut, Lymphelemente oder Agglutinin? Beide Möglichkeiten sind gegeben: die Agglutinine können zu den kreisenden Erregern hinzutreten oder es können die Gewebe schon mit Agglutinin gesättigt sein zur Zeit, wo eine Invasion von Erregern in die Blutbahn erfolgt.

Für beide Möglichkeiten bieten die Exantheme bei Serumkrankheit Beispiele: in der Zeit nach der ersten Injektion enthält das ganze Blut und gewiß auch die Gewebe nachweisliche Mengen von Pferdeserum; nun erscheinen am 8.—12. Tage die Antikörper; bei dem Gemenge beider entsteht die Urticaria. Sie kann aber ebensogut als sofortige Reaktion bei zweiter Injektion entstehen: hier ist der Organismus primär mit Antikörpern versehen und sekundär kommt das Antigen hinzu.

Bei der Areola um die erste Impfstelle kann es als sicher gelten, daß die Antikörper die ersten am Platze sind, daß erst unter ihrem Einflusse auch toxische Produkte der Infektionserreger hinzukommen, durch deren Wirkung dann die Rötung entsteht (p. 147).

Für das Zustandekommen des Exanthems ist es nun nicht einzusehen, warum lebende Infektionserreger zur Zeit des Antikörpereintrittes plötzlich auch in den Kreislauf einschießen sollen. Mir kommt es wahrscheinlicher vor, daß der Erreger zuerst als unschuldiger Parasit im Kreislaufe herumgetrieben und nach Sättigung der Gewebe mit Antikörpern in der Kapillare festgehalten wird.

Für das Kreisen des Infektionserregers in der Zeit vor dem Fieber kann ich wohl keine sicheren Beweise bringen. Von den Amöben, welche Pfeiffer und van der Loeff in der Inkubationszeit im Blute Vakzinierter sahen, weiß man noch nicht, ob sie die wahren Erreger sind.

Für meine Auffassung spricht die vielzitierte Beobachtung Schapers: Einer Frau wurde der Humerus amputiert und die Haut zur Deckung von Unterschenkelgeschwüren bei 4 Personen benutzt.

Einige Stunden nach der Amputation zeigte sich Fieber bei der Frau und nach einigen Tagen brachen Pocken aus. Von den Patienten, auf welche die Haut transplantiert war, erkrankte einer am 6. Tage nach der Implantation an leichter Variola, zwei andere am 7. Tage an Variola sine exanthemate. Die kurze Inkubationsdauer spräche für eine Übertragung

auf dem Blutwege; es würde daraus zu schließen sein, daß kurz vor dem Eruptionsfieber der Variolaerreger im Blute oder in den Geweben vorhanden ist.

Ich möchte aber dem Falle nicht zu viel Gewicht beimessen, da zur selben Zeit zahlreiche Blatternfälle in der Charité vorkamen, also eine anderweitige Infektion nicht ausgeschlossen war.

Meine Vorstellung über das Zustandekommen der Agglutation geht dahin, daß schon von allem Anfange an einzelne Erreger die Lokalaffektion verlassen und auf dem Lymphwege in den Kreislauf gelangen; daß dann allmählich die Menge der Erreger zunimmt und daß, je mehr Erreger im Blute vorhanden sind und je stärker der Eintritt der Antikörper erfolgt, um so kräftiger das Exanthem einsetzt.

Wie die Antikörper auftreten, ist eine andere ungeklärte Frage. Wir werden wohl auch bei den Blattern den Hauptorganen der Antikörperbildung, dem Knochenmark und der Milz, den Hauptanteil an der Bildung allgemeiner Antikörper zuschreiben müssen.

Einen Anhaltspunkt für ihre Verbreitung im Körper gibt nur die Ausbreitung des Exanthems, das zuerst im Gesichte auftritt und dann im Verlaufe von 2 Tagen den ganzen Körper herabsteigt. In dieser Reihenfolge muß die Erklärung zu suchen sein; ich kann mir aber bisher keine Deutung machen.

Ist dieses allmähliche Absteigen der Exantheme, das wir bei Blattern, Masern, Scharlach sehen, für eine allmähliche regionäre Bildung von Antikörpern zu verwerten? Dann müßte auch, wenn man Nachimpfungen am Fuße macht, sich die Areola derselben um 1—2 Tage gegenüber der Areola der ersten Infektion an der Schulter verspäten. Tatsächlich tritt aber, wie ich feststellen konnte, die Areola ganz gleichzeitig ein. Ebenso zeigt sich das Exanthem abgeschwächter Blatternformen, der Variolois, am ganzen Körper gleichzeitig.

Wieso ist es aber möglich, daß die Bakterien in der Haut zu einer sekundären Entwickelung gelangen, wenn ihnen von allem Anfange an Antikörper entgegenstehen? Ich habe schon bei der Frühreaktion den Unterschied auseinandergesetzt, den wir für die Hüllenantikörper und die Antitoxine annehmen können.

Die Antikörper der 3. Phase brauchen noch gar keinen antitoxischen Beigeschmack zu besitzen; bei den Nachimpfungen in der 2. Phase haben wir gesehen, daß die ersten Zeichen der Allergie sogar in einer Begünstigung der Entwickelung der nachgeimpften Papillen bestehen. Die Agglutination könnte, theoretisch genommen, ohne jede Bakterizidie stattfinden; wahrscheinlicher ist es wohl, daß schon von Anfang an verschiedene Antikörper gebildet werden, deren Proportionen wechseln.

Aber auch bei dieser Annahme bleibt die Schwierigkeit, daß wir die Existenz von Antikörpern bakteriolytischer oder antitoxischer Ordnung in der 4. Phase annehmen müssen, in der das Exanthem noch im Zunehmen ist, denn die Nachimpfungen geben vom 8. bis 10. Tage an Frühreaktion

und bei Beclères Versuchen erscheint die antivirulente Substanz schon einige Tage nach der Akme der Vakzination, also zu einer Zeit, zu der beim Exanthem ungefähr die Differenzierung erfolgt. Die Areola um das Exanthem und dessen Abtötung erfolgt erst in der 6. und 7. Phase.

Die Möglichkeit der Koexistenz bakteriolytischer Antikörper mit Entwicklung von Bakterien kann wieder in quantitativen Verhältnissen gesucht werden: es sind wohl Antikörper da, aber nicht in genügender Menge, um die zahllosen Bakterienherde in wirksamer Weise anzugreifen; erst nach einem neuen Nachschub von Antikörpern ist die Überwältigung möglich.

Für diese Auffassung spricht vor allem die Abhängigkeit des sekundären Exanthems von individuellen Verhältnissen und die Erfahrung, daß die Akme des sekundären Exanthems, der Beginn seiner Eintrocknung wesentlich von der Anzahl der entstandenen Bakterienherde abhängt. Je mehr Herde, desto länger dauert die Periode, desto höher steigt das Fieber, während wir für die Protopustel keine Abhängigkeit des Fiebers von der Pustelzahl (Sobotka, v. Jaksch) finden und die Akme im Gegenteile um so eher erreicht wird, je mehr Infektionsstellen gesetzt sind. Das Entstehen der Areola und Dermatitis um das Exanthem ist wohl auch wieder durch Antikörpereintritt zu erklären; aber die Bildungsverhältnisse um diese Zeit sind von jenen in der ersten Fieberperiode wesentlich verschieden: statt der Leukopenie besteht eine hohe Leukozytose.

Die spärlichen (7) Untersuchungen, die Beclère, Chambon u. Ménard bei Blatternkranken gemacht haben, lassen sich mit meiner Auffassung gut in Übereinstimmung bringen: am 4. und 6. Krankheitstage (jedenfalls nach dem Eintritte des ersten Fiebers, also in der 5. Phase) war die antivirulente Substanz noch nicht nachzuweisen, am 11. Tage (7. Phase) in Spuren, am 20. und 27. Tage reichlich: erst bis alle Bakterienkolonien abgetötet sind, ist genug freier Antikörper im Serum vorhanden, daß er in vitro nachweisbar wird.

5. Bisherige Theorien des Blatternexanthems.

Die Annahme, daß die Beendigung des vakzinalen und variolösen Prozesses vom Organismus aus durch aktive Antikörperbildung zustande komme, ist zuerst von Beclère, Chambon und Ménard plausibel gemacht worden und bildet die Grundauffassung der neueren Autoren (Huguenin, F. J. Bosc, Brinckerhoff und Tyzzer, De Waele und Sugg usw.).

Die Beendigung durch Antikörper bei den Pocken anzunehmen, lag nach der Analogie von anderen Krankheiten sehr nahe; eine Beendigung durch Erschöpfung („Ausgebranntsein der Pockendrüsen“) oder durch Ersticken in den eigenen Sekretionsprodukten der Bakterien ist unverträglich mit der Tatsache, daß das Innere der Pusteln seine Virulenz verliert,

während die Kruste noch lange Zeit zur Fortzüchtung des Prozesses dienen kann.

Meine weitere Annahme jedoch, daß Antikörper auch den Beginn der eigentlichen Pockenkrankheit, das erste Fieber und die Entstehung des Exanthems hervorrufen sollen, ist in vollständigem Widerspruch mit den bisherigen Lehren, welche durchweg im Exanthem nur eine Expansion des Pockengiftes sehen.

Für die übliche Auffassung ist die Beschreibung Bohns (p. 83) bezeichnend:

Die Wirkung der in die Haut eingeimpften Variolalymphe ist anfangs eine örtliche und die Effloreszenzen, welche aus den Einstichen hervorsprießen, sind im strengsten Sinne Lokalblattern. Nachdem in denselben die Reproduktion von flüssigem Giftstoffe gelungen ist, wird der letztere in das Blut des Impflings resorbiert und damit die Infektion des Organismus bewirkt, welche sich äußerlich durch die fieberhafte Erregung zu erkennen gibt. Aus dieser allgemeinen Infektion geht dann der universelle Ausschlag hervor....

Ganz ähnlich spricht sich Sobotka aus (pag. 435):

„Es entspricht sonach das Initialfieber der inokulierten Variola der allgemeinen Durchseuchung des Organismus mit dem Variolagifte, welches sich in der Lokalaffektion regeneriert hat."

Auch die Vertreter der modernen pathologischen Schule stehen heute noch auf diesem Standpunkte:

R. Kraus sagt in der Diskussion zu meinem Vortrage über die Theorie des Blatternexanthems (Wr. klin. Wochenschr. 1907, 9) wörtlich: „Das Exanthem erklären wir aus der Generalisation des Virus. So wie bei allen anderen Infektionskrankheiten bei natürlicher Infektion das eingedrungene Virus sich vermehren muß, um durch seine Gifte Krankheitserscheinungen auszulösen, so auch hier. Das Variolavirus ist zur Zeit des Exanthems in allen Organen generalisiert, so auch in der Haut, wo es vermöge der supponierten spezifischen Gifte nekrotisierend und entzündlich wirkt. Das zeitliche Moment hängt mit der Vermehrung und Generalisation zusammen. Die Bildung des Exanthems gehört zur Spezifizität der Variolavirus, die wir als gegeben betrachten, so wie die anderer pathogener Mikroorganismen."

Dafür, daß zwischen Infektion und Ausbruch des Exanthems eine lange Inkubationszeit liegt, muß die Annahme gemacht werden, daß der Erreger erst eine gewisse Reizschwelle seines Wachstums erreichen muß, bis er den Organismus ganz durchseucht.

Damit ist für die fixe Dauer der Inkubationszeit keine plausible Erklärung gegeben. L. Pfeiffer findet sie in der Hypothese, daß der Erreger erst einen Generationswechsel im Organismus durchmacht: die ausschwärmende zweite Generation des Plasmodiums setzt sich in der Haut fest und erzeugt das Exanthem.

Wenn nämlich, wie er gesehen hat, Protozoen schon vor dem ersten Fieber im Blute kreisen, so ist es schwer zu deuten, warum sie nicht schon um diese Zeit Fieber auslösen sollen. Ich sage: weil sie ohne Bakteriolyse

keine Wirkung ausüben; Pfeiffer sagt: weil sie noch nicht ihr zweites Reifestadium erreicht haben, in welchem sie mit ihrer Parasitenbrut den Körper überschwemmen.

„Wir betrachten", sagt Pfeiffer, „das Exanthem als eine embolische Hauterkrankung, entstehend durch die mechanisch im Kapillargebiet hängen gebliebene Amöboidbrut der Parasiten." Meine Vorstellung von der Genese des Exanthems unterscheidet sich von der Pfeiffers dadurch, daß er ein spontanes Hängenbleiben, ich ein solches infolge von Agglutination annehme.

Huguenin sagt im Sinne L. Pfeiffers: „Auf die 12tägige sogenannte Inkubation folgt das erste Fieber; dasselbe ist der Ausdruck der Resorption eines Parasitenabkömmlings von der Protopustel aus ins Blut."

So einleuchtend ein Generationswechsel für die Aufeinanderfolge von primärer und sekundärer Hautpustel auch erscheint, so wenig lassen sich damit die Formen der Allergie erklären.

Wenn das Exanthem durch das Ausschwärmen der zweiten Generation hervorgerufen wird, so muß das erste Blatternfieber durch die dabei einhergehenden Toxine erzeugt sein; und in analoger Weise das vakzinale Fieber und die Areolabildung durch das Ausschwärmen der in der Vakzinepustel gezeugten Brut. Dann müssen sich aber auch ganz bestimmte Zeiträume zwischen erster Jnfektion und Fiebereintritt fanden. Wir haben nun gesehen, daß bei der beschleunigten Revakzination die Entwicklungszeit bis auf die Hälfte verkürzt sein kann; es müßte also der Revakzinierte die Fähigkeit besitzen, den Generationswechsel rascher zu gestalten, eine ganz unwahrscheinliche Annahme, da doch die vom Revakzinierten gewonnene Lymphe wieder normale Resultate gibt (Bohn), ebenso wie die Lymphe der modifizierten Variolois beim Ungeimpften Variola hervorruft (Sacco).

Noch unverständlicher erscheint aber die Frühreaktion, für welche ich überhaupt eine Erklärung in L. Pfeiffers Sinne unmöglich halte. Wohlbemerkt, die **Frühreaktion**, insofern sie eine Krankheitserscheinung darstellt und insofern die lokale Entzündung hier mit der der Erstvakzination in Analogie gebracht werden muß.

Aber auch schon bei Betrachtung der ersten Vakzination an sich ist der Generationswechsel durch die Befunde von Nourney, Knöpfelmacher und mir unwahrscheinlich gemacht, daß nämlich die Inkubationszeit von der Intensität der Infektion abhängig ist; wenn sie einem inneren Entwicklungsgange der Parasiten entspräche, müßte der Termin ein absulut fixer sein.

6. Nachschübe des Exanthems.

Der Eintritt der agglutinierenden Antikörper ist uns bisher als eine unangenehme Komplikation erschienen; statt der einen Protopustel setzt er hundert neue Herde, hundert Stellen, die dem Organismus nach 8 Tagen wieder einen Kampf kosten werden. Wir können aber auch eine gute Seite

daran finden: die Blutbahn wird von den kreisenden Infektionserregern gesäubert.

Die klinische Wirkung dieser Säuberung spricht sich in dem Fieberabfalle und dem subjektiven Wohlbefinden aus, das zur selben Zeit eintritt, wo die ersten Zeichen des Exanthems erscheinen. Erst durch das erneute Anwachsen der Mikroorganismen, denen gegenüber die erste Antikörperbildung insuffizient war, entstehen dann wieder allgemeine Krankheitssymptome: toxische Produkte aus den Bakterienherden, die durch die neugebildeten Antikörper angegriffen wurden, überschwemmen den Organismus.

Ob im zweiten Fieber wieder Parasiten im Körper kreisen, läßt sich dermalen nicht sagen; ich muß voraussetzen, daß dies normalerweise nicht der Fall sein wird, weil dann ein Nachschub des Exanthems entstehen müßte. Solche Fälle kommen ausnahmsweise vor. Huguenin führt einen Fall an, der vollkommen dieser Vorstellung entspricht (p. 269): „4tägiges Fieber, reichliche Pockeneruption; nach 5 Tagen subfebriler Temperatur erneuter Anstieg; nach 4tägigem Fieber erschien eine zweite, durchaus der ersten gleiche Eruption. Am 5. Tage des Bestehens dieser brach plötzlich nochmals ein 4 Tage dauerndes Fieber aus, womit die Sache abschloß."

Ein anderer Fall, den er erzählt, leitet uns zum Verständnisse der Variolois über. „Am 4. Fiebertage fand die Eruption in gewöhnlicher Weise statt, nach 24 Stunden lag eine Variola discreta vor. Aber am 5., 9., 12. Tage nach der ersten Eruption erschienen am Rumpf, Gesicht, Extremitäten neben den alten Pocken neue Schübe, welche die diskrete Variola in eine konfluierende verwandelte. . Die späteren Pocken blieben kleiner und machten ihre Phasen mit großer Schnelligkeit durch, so daß sie die Pocken des ersten Schubes völlig einholten."

Hier haben wir somit ganz dasselbe Verhältnis, das wir bei Nachimpfungen kennen gelernt haben und das wir dahin auffassen, daß eine Antikörperwelle die erste Jmpfstelle gleichzeitig mit allen Nachimpfungen überwältigt. Die Nachimpfung ist hier nicht exogen, sondern endogen; aus irgendeinem Organe, das lebende Lymphe enthält, werden Bakterien ins Blut gebracht; sie werden beim Durchgang durch die Kapillaren agglutiniert, setzen sich fest, wachsen zur Kolonie aus; die Anwesenheit von Antikörper stört die Kolonien aber in ihrem Wachstum, bevor sie noch eine erhebliche Größe erreicht haben.

Dies geschieht hier nur bei jenen Papillen, welche einem späteren Nachschub ihr Leben verdanken; es kann aber ebenso schon dem ersten Exanthem geschehen, wenn von Anfang an die Antikörperwelle eine sehr mächtige ist.

Analog mit allgemeinen Nachschüben können auch lokale Spätexantheme auftreten. Hierher gehört der eigentümliche Vakzineverlauf, den Hochsinger beschrieben hat.

Über die Genese dieser lokalen Exantheme, der Nebenpusteln, die gewöhnlich mit dem Aufschießen der Areola innerhalb dieser sichtbar werden, weiß ich keine befriedigende Erklärung.

7. Die Variolois. Allergie beim Blatternprozeß.

„Variola und Variolois," sagt Huguenin, „sind identische Krankheiten, sie haben das gleiche Kontagium, aber das Exanthem ist wesentlich verschieden; bei Variolois sind die Pusteln viel weniger zahlreich; sie zeigen geringere Größe, einen viel schnelleren und bei allen zu gleicher Zeit erfolgenden Ausbruch und eine unvollständige Entwicklung. Das zweite Fieber fehlt, somit ist die Krankheit viel kürzer und milder. Der Exanthemausbruch erfolgt fast über die ganze Hautfläche gleichzeitig, manchmal bloß einige wenige Exemplare; ein Teil der Effloreszenzen verkümmert schon auf der Stufe der Knötchenbildung, ein anderer Teil bringt es zum Bläschen, trocknet aber dann sehr schnell ab und bildet eine bald abfallende Borke."

Die Ähnlichkeit der Variolois mit dem Ausfalle der Revakzination ist eine uralte klinische Tatsache; wir werden also wohl nicht unrecht haben, wenn wir die für die Revakzination gewonnenen Erklärungen auf die Variolois anwenden: Die Varioloiseffloreszenzen verhalten sich teils wie Frühreaktionen, teils wie beschleunigte Pustelreaktionen; sie sind also Effekte der Lymphe mit einem schon vorhandenen oder rasch eintretenden Antikörper.

Wodurch geschieht es, daß bei der Variolois die Antikörper so rasch und mächtig eintreten? Diese Frage wird dadurch gelöst, daß die Variolois die typische Reaktion jener Individuen auf das Blatterngift ist, welche vor längerer Zeit geimpft sind oder Blattern durchgemacht haben, sie entspricht also nicht nur klinisch, sondern auch anamnestisch den Revakzinationen nach langem Intervalle.

Die Variolois ist eine allergische Modifikation des Blatternprozesses. Wir hatten bisher die Allergie nur in der Weise geprüft, daß wir Vakzine als erste und zweite Infektion verwendeten (I); es sind aber auch andere Versuchsanordnungen möglich.

II. 1. Variola, 2. Vakzine. Hierher gehört eine Statistik L. Voigts, welcher bei der Impfung von 3122 zwölfjährigen blatternarbigen Kindern vollkommen gleiche Durchschnittserfolge bekam wie bei den in der ersten Kindheit geimpften.

III. 1. Variola, 2. Variola; IV. 1. Vakzine, 2. Variola. Die Allergie scheint bei III eine intensivere zu sein als bei IV, weil eine zweite Blatternerkrankung viel seltener ist als Blattern bei Geimpften. Umgekehrt geben Brinckerhoff und Tyzzer an, daß bei Affen Vakzine besser gegen Variola schützt (IV) als Variola gegen Vakzine (II).

Prinzipiell sind jedoch die Allergieverhältnisse in allen 4 Permutationen ganz ähnlich. Wenn Variolavirus zur zweiten Infektion verwendet wird, so ergibt sich eine Formenreihe, welche sich durch die Erfahrungen bei der Vakzine-Vakzine Allergie vollkommen erklären läßt.

Für Nachimpfungen während der Entwicklungszeit des variolösen Primäraffektes ist nur Vakzine (IV) zu verwenden, weil Variola-Variola (III) das Resultat verwischen müßte.

Diesbezüglich müssen wir auf Sacco zurückgreifen, der vor 100 Jahren in einer Reihe ausgezeichnet wissenschaftlicher Experimente die junge Lehre von der Impfung in bewundernswerter Weise klarstellte. Variolierte er die Geimpften an einem der ersten 5 Tage post vaccinationem, so brachen innerhalb des 7.—11. Tages natürliche Blattern aus, freilich immer nur wenige, gutartige. Fand die Inokulation am 6. und 7. Tage statt, so kam niemals mehr eine allgemeine Variola zum Vorschein, sondern es entstanden rasch verlaufende Lokalblattern an der Inkubationsstelle. Noch unbedeutender fiel die örtliche Eruption aus, wenn am 8.—11. Tage inokuliert worden war, und die vom 11.—13. Tage unternommene Inokulation brachte gewöhnlich gar nichts mehr zuwege.

Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich annehme, daß hier ebensowenig wie bei der Vakzination stets eine vollkommene Immunität eintritt, sondern es wird eine kleine Frühreaktion die Regel sein, welche die Ärzte ebensowenig als Reaktion anerkannten wie die vakzinale Frühreaktion.

Bei häufiger Reinokulation scheint es jedenfalls zu Erscheinungen zu kommen, die mit den Revakzinationsbefunden an mir selbst vollkommen analog sind.

„Der Inokulator John Mudge, so erzählt Reiter, pflegte sich auf eine seiner Hände allemal zu impfen, so oft er in einer weiten Entfernung impfen mußte und sich auf die Wirksamkeit des angewandten Menschenblatternstoffes nicht ganz verlassen konnte. War der angewendete Stoff wirksam, so bildete sich jedesmal eine Entzündung, auf der sich eine Blase oder Finne erhob.“

Nach längerem Intervall ausgeübt, gibt die Reinokulation entweder „negativen Erfolg“ oder Lokalblattern oder aber Variolois. Die Lokalblatter gleicht vollkommen der beschleunigten Areolareaktion der Vakzine.

„Als Dimsdale in Petersburg die Kadetten inokulierte, waren viele darunter, welche die Menschenblattern schon früher überstanden hatten. Bei diesen bildeten sich zwar auch Blattern, jedoch entstanden sie sowohl als die vorher gehende Entzündung viel schneller und es kam auch eher zur Schorfbildung und Abtrocknung. Ein allgemeiner Ausbruch erfolgte nicht.“ (Reiter.)

Einen Fall von Variolois nach zweiter Inokulation teilt gleichfalls Reiter mit:

„Der Inokulator Thomas Miles zeigte 1793 (18 Jahre, nachdem er selbst inokulierte Blattern überstanden hatte) mit einer Lanzette in der Fläche seiner Hand die Operation der Inokulation. Am 3. Tage merkte er an der geimpften Stelle einige Empfindung. Am 4. zeigten sich die gewöhnlichen Erscheinungen der Einimpfung, die bis zum 6. oder 7. Tage zunahmen; am 8. Tage bekam er Fieber, am 10. einige Schmerzen an den Seiten des Gesichtes, auf welchen nach 2 Tagen die Pusteln sich zeigten, die jedoch nicht reif wurden.“

Eine Beschleunigung der 2. Erkrankung ist in diesem Falle nicht nachzuweisen, während die Angaben Dimsdales mit Sicherheit auf einen verkürzten Ablauf der Reinokulation schließen lassen. Vielleicht ist der späte Eintritt von Papel und Exanthem durch die geringe, nur an einer Stelle gesetzte Infektion zu erklären.

Die Gültigkeit des Gesetzes der beschleunigten Reaktionsfähigkeit ist für den Ablauf des Exanthems vollkommen sicher: die Entwicklungszeit der sekundären Effloreszenzen (Phase 4—6) ist beim Allergischen eine kürzere als beim Ungeimpften; ich stelle die Forderung auf, daß auch die Inkubationszeit des ersten Fiebers (Phase 1—3) als die Entwicklungszeit der Protopusteln bei der Variolois kürzer sein muß als bei der Variola.

Versuche an Affen über diese Frage sind wenig aussichtsvoll, da schon das erste Exanthem derselben eine Variolois ist. Nur ein Teil der geimpften Tiere zeigt überhaupt ein Exanthem und dieses beschränkt sich auf Knötchen, höchstens Bläschenbildung.

Dies bringt uns auf die Frage, warum Variolois nicht bloß bei Geimpften, sondern ausnahmsweise auch bei Menschen vorkommt, welche noch niemals mit dem Blatternprozesse zu tun gehabt haben. Diese Tatsache erkläre ich dahin, daß es Rassen oder Individuen gibt, die vermöge einer besonderen Disposition die Antikörper gleich in sehr großer Menge bilden; ob sie dieselben auch schneller bilden, vermag ich nicht zu entscheiden, da über die Inkubationszeit solcher Fälle nichts bekannt ist.

8. Die Purpura variolosa und der Rash.

Das Fehlen jeglicher Exantheme führt schon Huguenin auf eine besonders starke Antikörperbildung zurück; dagegen verwundert ihn die Tatsache, daß die hämorrhagischen Pocken häufig bei Geimpften vorkommen.

„Wären die schwersten Formen von Purpura variolosa nicht durch eine Reihe von Zwischenformen mit der Variola vera verbunden, so möchte man versucht sein, einen ganz anderen Prozeß in dieser zu sehen“.... „Wir kommen vorläufig über die Vermutung, daß es sich um eine höchst bösartige Symbiose handle, nicht hinaus, d. h. es muß irgendein maligner Mikroorganismus von Anfang an sich mit dem Pockenkeime gepaart haben und ihr Zusammenwirken muß Giftstoffe von ganz ungewöhnlicher Wirkung namentlich auf die Gefäßwandungen produzieren.“ (Zülzer).

Am 1. bis 3. Krankheitstage findet man Schüttelfrost, Kopf- und Kreuzschmerzen, Erbrechen, mäßiges Fieber, Angina und eine ausgebreitete scharlachrote Hautfärbung. Vom 3. bis 4. Tage an tritt eine hämorrhagische Diathese ein. Die Haut schwillt stark an, zunächst im Gesicht, es treten dunkelrote Maculae und Petechien verschiedener Größe hervor, seltener Papeln, noch seltener Bläschen. (Die Purpura haemorrhagica ist nicht identisch mit dem Auftreten späterer Blutungen in die Pusteln.) Ähnlich sind die Schleimhäute, besonders die Konjunktiva, deren Rand über die Kornea heraustritt.

Meist am 4. oder 5. Krankheitstage treten profuse, unstillbare Hämorrhagien aus Nase, Harnröhre, Rektum, Lungen, mitunter aus dem Magen auf; alle Fälle Zülzers (47) endigten letal zwischen dem 3. und 9. Krankheitstage.

Bei der Sektion finden sich fast überall Blutaustritte: in Kutis, Subkutis, Schleimhäuten, Lungenparenchym, Muskulatur, Nierenscheiden. Frei von Blutungen sind nur Gehirn, Medulla, Parenchym von Leber und Milz; diese sind nicht degeneriert wie beim Tode in der Variola pustulosa.

Mikroskopisch fand Zülzer die Muscularis der Gefäße von zahlreichen, dichtgedrängten körnigen Herden durchsetzt; ähnliche körnige Massen in der Haut in Nähe der Gefäße; „auch in den übrigen Geweben, wo Hämorrhagien vorkommen, finden sich in den meisten Fällen die Gefäße mit denselben dichtkörnigen Massen thrombenartig verstopft“

Eine Andeutung von analogen Vorgängen findet sich häufig beim Blatternprozesse, der Rash. Derselbe entsteht während der ersten Fiebertage entweder als roseolaartiger Ausschlag am Bauche oder als scharlachartige Rötung von Handrücken, Ellbogen und Stirn, oder als petechialer Ausschlag an der Achselhöhle oder der Innenfläche de Oberarme. Huguenin spricht die Ansicht aus, daß er toxischer Natur sei.

Variola haemorrhagica nennt man somit jene Fälle, bei denen die hämorrhagische Diathese das Vorherrschende des Krankheitsbildes ist: statt des diskreten Exanthems bilden sich im Verlaufe des ersten Fiebers überall Blutungen, die in kurzer Zeit zum Tode führen.

Nun kommen zwei merkwürdige Tatsachen: diese akute Intoxikation findet sich — wenigstens heute — fast nur bei Geimpften und sie zeigt eine kürzere Inkubationszeit als die normale Variola.

Alle Beobachter, sagt Huguenin, heben die große Zahl der Geimpften hervor; Kahler bemerkt, daß es fast immer kräftige junge Leute sind, die der Krankheit so schnell unterliegen. Zülzer sah 35 Fälle primär hämorrhagischer Blattern; sie betrafen vorzugsweise robuste, gut genährte Menschen, 29 von 35 waren unter 40 Jahren und alle 35 waren geimpft. Bei 9 von diesen Kranken ließ sich die Inkubationszeit ermitteln: „sie betrug höchstens 6—8 Tage“.

Der kräftige, gesunde, vor längerer Zeit Vorgeimpfte kann also auf die Blattern in der Weise reagieren, daß er, statt ein diskretes Exanthem zu bekommen, allgemeine Petechien zeigt und in diesem Anfalle zugrunde geht.

Die Hautrötung und Petechien fasse ich analog der hyperergischen Frühreaktion an meinem eigenen Arme auf: wenn eine große Menge Hüllenantikörper mit einer starken Lymphmenge zusammentritt, entsteht eine sehr starke toxische Reaktion. Es ist das Symptom der Überempfindlichkeit, das wir bisher nur bei der Frühreaktion betont hatten, im Verlaufe der beschleunigten Reaktion.

Eine Analogie zu der Variola haemorrhagica finden wir in der beschleunigten Reaktion der Serumkrankheit (p. 157). Hier erscheint am 5. bis 6. Tage unter heftigen Allgemeinerscheinungen eine plötzliche allgemeine Urtikaria, die von schweren Verschiebungen des Leukozytenbildes begleitet ist. Denken wir uns statt des Serums einen an sich gefährlicheren Fremdkörper, so können wir uns wohl vorstellen, daß dieser Zusammentritt von so viel Antikörper mit dem Antigen zum Tode führen kann.

Auch im Gebiete der Vakzination haben wir ein völliges Analogon zu der Variola haemorrhagica in dem ausnahmsweise eintretenden hyperergischen Verlaufe der Revakzination, von dem ich einen Fall mitgeteilt habe (p. 76).

Bei der Revakzination Erwachsener bekommt man diese Fälle viel häufiger zu sehen als bei Kindern; mag das nun an dem Intervalle liegen, daß eine Frist von 15—20 Jahren die Möglichkeit hierfür bietet, oder an dem Umstande, daß im kräftigen Mannesalter Antikörper am intensivsten gebildet werden.

„Der Rotlauf (die Areola)," sagt Bohn, „erreicht (in diesen Fällen von Revakzination Erwachsener) gewöhnlich viel weitere Dimensionen als bei vakzinierten Kindern und ist mit einer starken Infiltration des Zellgewebes verbunden. Dem entspricht das schwerere fieberhafte Ergriffensein des Gesamtorganismus. Die Temperatur erhebt sich bis über 40°."

Wir hätten uns somit die Genesis der hämorrhagischen Variola so vorzustellen: Die virulente Infektion entwickelt sich in einem Organismus, welcher keine Antikörper mehr enthält, aber die Fähigkeit hat, solche beschleunigt und in großer Menge nachzubilden. Bei ihrer Ankunft im Blute finden sie eine große Menge Parasiten vor, es erfolgt Lösung einer gewaltigen Quantität auf einmal, bevor noch die notwendige Menge der antitoxischen Antikörper nachgekommen ist.

Die mikroskopischen Befunde von Zülzer würden zu meiner Agglutinationstheorie ausgezeichnet stimmen. Es kann sehr gut Agglutination und Bakteriolyse auf einmal eintretend gedacht werden: um die Haufen wird dann eine Zone intensiver Giftwirkung auftreten müssen, welche die Gefäßsäcke zerstört und die Extravasation bewirkt. Zur Pustelbildung kommt es dann nicht, weil die Infektionserreger auch im Innern der Knäuel abgetötet sind.

9. Das Kuhpockenexanthem.

Ich habe 32 Fälle von allgemeinen Exanthemen mitgeteilt, die im Laufe der vakzinalen Entwicklung aufgetreten waren. Die Zeit des Auftretens war in der Regel das Stadium der Areola, entweder zur Zeit der Akme oder kurz vor derselben, also die 3. Phase.

Das Kuhpockenexanthem hat somit mit der Variola die Eintrittsphase gemeinsam. Nun führt es aber nicht zur Pustelbildung, sondern hat fast immer masernähnlichen Charakter; nur in wenigen Fällen kommt es zur Exsudation in die Mitte der Papeln, die sich übrigens von den Masern durch ihre Härte und ihren Übergang in lichenartige Knötchen unterscheiden.

Die Überleitung von der echten Variola zum Kuhpockenexanthem findet sich 1. in jenen Fällen von Variola vera, wo ein Teil der Effloreszenzen masernähnlichen Charakter hat (morbillöser Rash) und 2. besonders in den abgeschwächten Ablaufsformen der Variolois, die ganz ähnliche Bilder zeigen können wie die Kuhpocken.

Ich zweifle daher nicht daran, daß auch diese Exantheme als ein Analogon des Variolaexanthems aufgefaßt werden müssen.

Die meisten Autoren sprechen mehr oder minder klar die Ansicht aus, daß es Analoga des Variolaexanthems bei der Vakzine gebe; sie sind nur in der Abgrenzung der Formen, welche als Analoga gelten dürfen, uneins. Paul will z. B. nur jene Ausschläge, welche sich zu wirklichen Vakzinepusteln ausbilden, deren Inhalt überimpfbar ist, als spezifisch anerkennen.

Diese Fälle sind äußerst selten. Beim Falle von d'Espine und Jeaudin sind alle die Forderungen erfüllt, es ist also diese Möglichkeit einer solchen Reproduktion des vakzinalen Giftes, die Paul anzweifelt, sicher bewiesen.

Ich glaube aber, daß jeder Ausschlag, welcher in der typischen Zeit erscheint und einen Charakter besitzt, der in die Formenreihe der abgeschwächten Variola einschlägt, als spezifisch vakzinaler aufgefaßt werden kann.

Die Forderung, daß er überimpfbar sein müsse, geht von der unrichtigen Voraussetzung aus, daß alle Produkte des vakzinalen Prozesses noch infektiös sein müssen.

Die papulösen Formen der Frühreaktion sind sicher streng spezifisch und doch nicht überimpfbar, weil zur Zeit ihres Sichtbarwerdens die virulenten Elemente schon der Auflösung anheimgefallen sind. Ebenso sind die stark modifizierten Varioloiden nicht mehr virulent, während an ihrer spezifischen Natur nicht zu zweifeln ist.

Aus der sehr umfangreichen Literatur, die sich über die postvakzinalen Hautausschläge angesammelt hat, möchte ich nur einige bedeutendere Urteile erwähnen, die mit meiner Ansicht nicht übereinstimmen. Ein so gewiegter Kenner der Impfung wie Bohn und ein so guter Kliniker wie Henoch bezweifeln die Existenz spezifischer Exantheme nach Vakzine. Die von Epstein beobachteten 14 Fälle von Erythema vaccinosum stimmen insofern nicht, als ihr Auftreten teilweise schon an sehr frühen Tagen angegeben wurde: je 1mal am 5. und 6. Tage, 5mal am 7. Tage; die zwei Fälle hingegen, deren Krankengeschichten er anführt, sind den meinen vollkommen analog; sie traten, der eine vor der Akme, am 8. Tage bei bestehender breiter Areola, der andere 5 Tage nach der Akme auf.

Sonst stimmen die in der Literatur vorfindlichen Angaben, soweit sie sichere Exantheme, nicht Vakzinose betreffen (Merks Fall), gut mit meiner Annahme.

Wir haben beim Blatternprozeß zwei Faktoren unterscheiden gelernt: das Wachstum der Parasiten und die Entstehung der Gegenkörper.

Ein Exanthem entsteht dann, wenn zur Zeit des Eintreffens des Antikörpers eine große Menge der Parasiten im Blute zu finden ist. Bei der zweiten Infektion bleibt die Krankheit deshalb auf die Protopustel beschränkt, weil die Antikörper zu einer Zeit eintreten, wo noch sehr wenig Bakterien in den Säften zirkulieren.

Das vakzinale Virus regt die Antikörperbildung in ähnlicher Weise an wie das variolöse, vermehrt sich aber nicht so schnell. Deshalb ist hier auch bei normalzeitigem Eintritte der Antikörper die Menge der im Körper vorhandenen Mikroorganismen zu klein, um zur Agglutination zu gelangen.

Nur ausnahmsweise kommt es vor, daß die Parasiten in ihrer Vermehrung den Antikörpern vorangeeilt sind: dann entsteht wohl Agglutination, aber

die neuen Herde sind quantitativ zu gering, um sich gegenüber den Bakteriolysinen zu halten.

Die Formen, welche ihre toxischen Produkte bilden, ähneln jenen Effloreszenzen, die wir bei der Revakzination von Menschen sehen, welche eine genügende Dosis lytischer Antikörper in ihrem Gewebe besitzen: sie entsprechen der Frühreaktion, enden mit Papel-, höchstens Bläschenbildung. Nur ganz ausnahmsweise widersteht der Kern der agglutinierten Masse der lytischen Substanzen und kann zu neuer Pustelbildung führen.

10. Das Masernexanthem.

Die Morbillen haben in ihrem Verlaufe eine große Ähnlichkeit mit der Variolois: nach mehrtägigem Fieber erscheint ein papulöser Ausschlag, von der Infektion durch ungefähr 14tägige Inkubationszeit getrennt.

Die Papeln erfahren keine weitere Ausbildung und damit entfällt wie bei der Variolois das zweite Fieber. Außer Fieberkurve und Exanthem haben die Masern auch die Leukozytenkurve mit den Blattern ähnlich, eine Tatsache, auf die schon Sobotka aufmerksam gemacht hat. Gemeinsam ist ferner die klinische Beobachtung, daß das Exanthem um so schwächer ausfällt, je schwächlicher und anämischer das Kind ist: dies weist bei beiden darauf hin, daß das Exanthem eine Funktion der Antikörperbildung darstellt.

Ich stelle mir darum für die Masern einen analogen Mechanismus vor: okkulter Primäraffekt, Kreisen der Infektionserreger, Zusammentreffen dieser mit den Antikörpern, Agglutination, toxische Reaktion um die Bakterienherde.

Einen — wohl noch ganz hypothetischen Anhaltspunkt für das Stattfinden einer Agglutination sehe ich in dem Auftreten der disseminierten Tuberkulide, die bei Kindern typisch einige Wochen nach dem Masernexanthem in Erscheinung kommen. Ich stelle mir vor, daß bei der Agglutination der Maserneπeger zirkulierende Tuberkelbazillen mitgefangen werden. Während die Masernerreger ihren spezifischen Antikörpern erliegen, bleiben die Tuberkelbazillen am Leben und bilden nach dem Gesetze ihres langsamen Wachstums das Hautknötchen.

Diagnostische Verwertung der Allergie.

Wenn wir bei einem Menschen Frühreaktion finden, so können wir daraus mit Sicherheit schließen, daß er vorgeimpft ist. So lassen sich z. B. in der Versuchsreihe p. 72—73 bei einer Revision nach 48 Stunden die Impflinge 2, 4—10, 12—14 als Organismen erkennen, welche die gleiche Infektion vor Jahren bereits durchgemacht haben.

Wir könnten aber auch die Frühreaktion schon während der ersten vakzinalen Erkrankung als Testobjekt benutzen, und zwar noch schärfer, weil hier die Reaktionshöhe innerhalb der ersten 24 Stunden erreicht ist. Von dem Eintritte von Fieber und Areola an abortieren die Nachimpfungen, geben Frühreaktion (Abb. p. 87). Stellen wir uns nun vor, daß wir die erste Infektion nicht selbst gesetzt hätten, sondern daß dieselbe an einer

unzugänglichen Stelle, z. B. im Nasenraume erfolgt sei; das Kind wird wegen des Fiebers zu uns gebracht, wir denken an die Möglichkeit einer vakzinalen Erkrankung, weil, sagen wir, ein Bruder des Kindes im Pustelstadium ist: so können wir durch die Impfung und den Eintritt der Frühreaktion die Diagnose sicher stellen.

In derselben Weise muß eine Diagnose der Variola möglich sein, wenn man die Impfung während des ersten Fiebers ausführt:

„Wenn ein Mensch sich mit Variola infiziert, und er wird erst vakziniert unmittelbar vor dem ersten Fieber oder während desselben, so brechen die Pocken aus und gehen ihren Weg; die Vakzine aber verkümmert." (Huguenin p. 380.)

Man hat das Diagnostikum hier nicht nötig, weil eine solche klandestine Infektion mit Vakzine kaum vorkommen dürfte und die Variola sich ohnehin durch das nachfolgende Exanthem genügend kundgibt.

Aber auf andere Krankheiten läßt sich die Erfahrung von den Nachimpfungen anwenden, daß die neuerliche kutane Einführung des Infektionserregers während der fieberhaften Erkrankung eine Frühreaktion auf der Haut gibt.

Ich bin damit beschäftigt, mittels dieses Prinzipes eine kutane Diagnostik der Infektionskrankheiten auszuarbeiten; meine Untersuchungen über Typhus, Diphtherie, Meningitis epidemica sind noch in den ersten Anfängen, nur bei der Tuberkulose kann ich über ein etwas größeres Material urteilen, das ich demnächst ausführlicher veröffentlichen werde. Ich bediene mich dort abgetöteter Kulturen, hier des Alttuberkulins.

Die Methode ist dieselbe wie bei der Impfung: eine Lanzette wird innerhalb des auf die Haut getropften verdünnten Tuberkulins gedreht; dadurch wird genügend Giftstoff aufgenommen, um die Reaktion auszulösen. Beim Tuberkulösen entsteht gewöhnlich innerhalb 24 Stunden eine rote Papel in einer Ausdehnung von 5—20 *mm* Durchmesser, die ungefähr durch eine Woche sicht- und tastbar ist. Die Reaktion ist vollkommen lokalisiert, verläuft ohne Fieber, eignet sich daher auch für fieberhafte Kranke und zur ambulatorischen Untersuchung. Ich verspreche mir von der Verwendung der kutanen Allergie als Diagnostikum eine bedeutende Bereicherung der klinischen Untersuchungsmethoden.

Zusammenfassung der Hypothesen.

Die Vakzine bewirkt im menschlichen Körper Allergie, eine Veränderung der Reaktionsfähigkeit gegenüber der ganzen Gruppe der Blatternerkrankungen.

Diese Veränderung ist nicht eine Immunität im strengen Sinne des Wortes: der Organismus wird nicht unempfindlich, sondern er reagiert graduell und besonders zeitlich anders als bei der ersten Infektion.

Bei gewissen Voraussetzungen kann die Allergie eine Überempfindlichkeit sein: die maximale Frühreaktion des oftmals Vakzinierten, die beschleunigte Reaktion mit übermäßiger Areabildung sind Beispiele dafür: und bei der Variola haemorrhagica kann die Überempfindlichkeit sogar zu raschem Tode führen.

Viel häufiger aber begegnen wir Formen, die der Unterempfindlichkeit angehören: die Frühreaktion, die an der Grenze der Sichtbarkeit bleibt und in der traumatischen Reaktion fast verschwindet, die beschleunigte Reaktion mit kleiner Areola und im Gebiete der Variolainfektion die Lokalpustel und die mannigfachen Abstufungen der Variolois sind Erscheinungen, die, als Ganzes betrachtet, eine verminderte Empfindlichkeit bedeuten.

Wahre Immunität kommt nur ausnahmsweise und fakultativ vor, sie scheint auf eine kurze Zeit nach dem Überstehen des ersten stark fieberhaften Immunisierungsprozesses beschränkt zu sein; durch die Revakzination, die den Körper nicht so tief beeinflußt, ist sie nicht wieder zu erlangen.

Auf der theoretischen Grundlage der modernen Immunitätslehre und der klinischen Grundlage der Serumkrankheit haben wir nun alle diese Erscheinungen unter eine Formel gebracht, welche dem alten Gefühle der „Reaktion" des Organismus ein materielles Substrat gibt: die „Reaktion" besteht in der Bildung von Antikörpern, aber nicht nur von solchen, welche das Leben der Mikroorganismen vernichten, die Krankheit heilen, sondern auch von solchen, welche die klinischen Elemente der Krankheit, die entzündlichen Symptome erst hervorrufen, indem sie den Krankheitserreger lösen und aus ihm oder mit ihm toxische Produkte bilden.

Die Entwickelung des krankhaften Prozesses bei den Blattern geht nach meiner Hypothese ungefähr folgendermaßen vor sich:

Die virulenten Elemente der Lymphe vermehren sich zunächst nur an dem Orte der Kutis, wo sie eingepfropft worden sind, und infizieren die nächstgelegenen Zellen, ohne daß Reaktionserscheinungen zutage treten. Diese zeigen sich erst nach einem Zeitraume von 1—3 Tagen in der Bildung einer Papel, dann in der Differenzierung derselben zu einer scharf abfallenden Papille und einem schmalen Saum, der Aula. Diese ersten Symptome von seiten des Organismus sind wahrscheinlich schon mit Antikörperbildung verknüpft.

Das nächste Stadium, das Wachstum der Lokalpustel, ist von dem Wachstum des Parasiten in der Haut abhängig. Er vermehrt sich hier wie eine Kolonie auf festem Nährboden. Unterdessen gehen aber schon Bakterien und ihre Stoffwechselprodukte in den Kreislauf über, kommen in die Zentralorgane der Antikörperbildung, das Knochenmark und die Milz, und regen dort die Bildung von Antikörpern an; kleine Partien des Infektionserregers

kommen schon jetzt zur Lösung und erzeugen unbedeutende Temperatursteigerungen. Die allgemeinen Antikörper treten bei reichlicher kutaner Infektion am 8. Tage, bei spärlicher Infektion, wie sie bei der spontanen Variola an einer Stelle des Rachen- oder Respirationstraktes statthaben dürfte, am 12.—14. Tage auf, nachdem die vorher angestiegenen polynukleären Leukozyten rasch zu fallen begonnen haben.

Die ersten Antikörper, die auftreten, sind solche, welche gegen die Hüllensubstanzen der Bakterien gerichtet sind; erst später kommen Antikörper nach, welche, durch Einwirkungen der Zellgifte hervorgerufen, gegen diese gerichtet sind. Die Hüllenantikörper bewirken an der Lokalpustel Bakteriolyse eines Teiles der virulenten Elemente; die Giftstoffe, welche dabei frei werden, dringen in die Umgebung und bewirken die Symptome der Hautentzündung: Areola und Infiltration. Im Allgemeinkreislaufe entsteht durch Bakteriolyse in ähnlicher Weise durch freiwerdende Toxine das erste hohe Fieber: aber nur ein kleiner Teil der Bakterien wird aufgelöst, die meisten erleiden zunächst nur eine Agglutination, wenn sie mit dem Blute die Kapillaren der Gewebe passieren, die schon Antikörper aufgenommen haben.

Die Bakterienhäufchen finden in der äußeren Haut und einigen Schleimhäuten die Möglichkeit, sich lebend zu erhalten. Wahrscheinlich findet auch in inneren Organen Agglutination statt; jedenfalls gehen aber dort die Haufen rasch zugrunde, ohne sich zu selbständigen Kolonien auszubilden. Dieser Unterschied kann in einer Verschiedenheit der Antikörperzufuhr oder in Entwicklungsnotwendigkeiten der Parasiten begründet sein.

Während die Kolonien der Haut sich auszubilden beginnen, hat der Kampf im Körperinnern ausgetobt, der Kreislauf ist durch die Agglutination gesäubert. Das Fieber fällt ab und erhebt sich erst wieder, wenn die Antikörper, welche durch die zweite Generation der Parasiten angeregt sind, das Exanthem anzugreifen beginnen.

Die im Verlaufe des Prozesses gebildeten Antikörper bleiben in den Geweben des Organismus durch lange Zeit erhalten, viel länger als in den Körpersäften: anfangs sind sie noch so reichlich, daß sie imstande sind, die Mikroorganismen, die wieder in ihr Gebiet geraten, sofort zu vernichten und dabei auch seine toxischen Produkte fast restlos zu absorbieren. Später schwinden zuerst die antitoxischen Elemente: die Hüllenkörper lösen den Eindringling, aber es zeigt sich wieder eine toxische Reaktion bei seinem Untergange.

Dann werden auch die Hüllenantikörper so vermindert, daß sie den Mikroorganismus nicht mehr aufzulösen vermögen; er bildet trotz ihnen eine neue Kolonie in der Menschenhaut. Aber im Organismus ist die Fähigkeit zurückgeblieben, neue Antikörper rascher nachzubilden, als das erstemal: Dadurch schneidet er den Mikroorganismus in seinem Wachstum ab, bevor

noch größere Mengen desselben im Blute kreisen; bei der Variola fällt damit das Exanthem ganz weg, oder es erliegt dem ersten Ansturm der Antitoxine, welche den Hüllenantikörpern folgen.

Schlußsätze.

Kehren wir nun zu einer streng wissenschaftlichen Betrachtung des Themas zurück und unterscheiden wir zwischen den feststehenden Tatsachen, den nächsten und den hypothetischen Schlußfolgerungen.

I. Streng bewiesen ist durch die Klinik der vakzinalen und revakzinalen Erscheinungen die gesetzmäßige Umwandlung der Reaktionsfähigkeit des Organismus. Die normalzeitige Areareaktion nach der ersten Impfung unterscheidet sich nach Zeit und Form von den Typen der Revakzination: der Frühreaktion und der beschleunigten Areareaktion. Eine Immunität im Sinne einer Unempfindlichkeit kommt nur in den ersten Monaten nach Erstvakzination vor.

Diese klinischen Charaktere waren im großen ganzen den älteren Impfärzten bekannt, sind aber heute so gut wie vergessen; neu ist bei mir die Morphologie der Frühreaktion, die Art der Darstellung in Kurven, die Beobachtung des allmählichen Überganges von der normalzeitigen Reaktion zur Frühreaktion bei den Nachimpfungen, ferner die Begriffe der schlafenden Keime, der kachektischen Reaktion und der Differenzierung zwischen Papille und Aula.

II. Als wissenschaftlich sichere Schlußfolgerungen sehe ich erstens die Erklärung der Frühreaktion an, daß sie aus dem Zusammentritte von vorhandenen Antikörpern mit dem neuerlich eingebrachten Gifte entsteht. Ebenso sichergestellt ist zweitens die Analyse der Lokalsymptome in zwei Prozesse, das Wachstum des Infektionserregers und die Antikörperbildung des Organismus, endlich drittens die Erklärung der beschleunigten Areareaktion durch beschleunigte Antikörperbildung.

Diese Schlußfolgerungen sind neu. Sie gipfeln in der Auffassung, daß die entzündlichen Erscheinungen durch die Mitwirkung von Antikörpern zustande kommen, daß das, was man schon immer „Reaktion“ des Organismus nannte, als aktive Antikörperbildung aufzufassen ist. Bisher war nur die Beendigung der vakzinalen und variolösen Erscheinungen durch Antikörperbildung angenommen worden.

4. Die Aussaat des allgemeinen Blatternexanthems findet in der Phase des Eintrittes allgemeiner Antikörper statt.

5. Die Allergie in Form der auf kutane Einimpfung folgenden Frühreaktion ist als Diagnostikum bei Vakzine, Variola, Tuberkulose und wahrscheinlich auch bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten zu verwerten.

III. Schlußfolgerungen hypothetischer Natur. Hierher gehören folgende Annahmen:

1. Hüllenlösende und antitoxische Antikörper werden nicht gleichmäßig gebildet.

2. Die Frühreaktion entsteht durch Hüllenantikörper bei relativer Insuffizienz antitoxischer Antikörper.

3. Das Blatternexanthem entsteht durch Agglutination der Blatternerreger in den Kapillaren bei relativer Insuffizienz der Bakteriolysine, so daß die virulenten Elemente zu neuen Kolonien dort anwachsen können, wo ihre Lebensbedingungen gegeben sind.

4. Die Schutzwirkung der Vakzination gegenüber der Infektion mit Variola ist in drei Phasen zu trennen:

a) Es sind genügend Bakteriolysine vorhanden, um die Erreger sofort abzutöten; dann entsteht Frühreaktion.

b) Die Antikörper werden nachgebildet, bevor noch größere Mengen von Erregern zirkulieren: lokal beschleunigte Areareaktion, kein Exanthem.

c) Der Antikörpereintritt findet so spät statt, daß Agglutination stattfindet; durch die relative Mächtigkeit der ersten Antikörperwelle werden die neuen Kolonien vernichtet, das zweite Fieber fällt weg (Variolois); bei Zusammentreffen von großen Mengen Infektionserreger mit großen Mengen rasch gebildeter Bakteriolysine kann allgemeine Vergiftung eintreten. (Variola haemorrhagica.)

5. Das postvakzinale morbillöse Exanthem (Kuhpockenexanthem) ist ein Analogen des Blatternexanthems und durch die Agglutination und sofortige Bakteriolye von relativ geringer Erregermasse bedingt.

6. Das Masernexanthem ist in derselben Weise zu erklären.

7. Charakteristisch für alle Exantheme, die durch Antikörper ausgelöst werden, ist die Abhängigkeit der Intensität von der Konstitution des Individuums.

Die Vakzination ist ein Gebiet, auf dem noch unendlich viel an theoretischen und praktischen Erkenntnissen zu holen ist. Ich bin mir wohl bewußt, daß meine Arbeit einseitig ist und daß sie auch auf rein klinischem Gebiete sehr vieles noch unaufgeklärt läßt.

Ich würde mich glücklich schätzen, wenn mir nur so viel gelungen wäre. durch meine Experimente und Betrachtungen das Interesse an der Vakzination wieder in weite wissenschaftliche Kreise zu bringen; durch ein Zusammenarbeiten von Pathologen, Bakteriologen und Klinikern wird es möglich sein, von dieser experimentellen Infektion aus die Lehren über die Genese der Infektionskrankheiten wesentlich zu vertiefen und zu erweitern.

Verzeichnis

der

angeführten Namen und Abhandlungen.

Literaturverzeichnisse über Vakzination finden sich am vollständigsten bei L. Pfeiffer, Jennerliteratur, Petersburg, C. Ricker, 1891; ferner bei Huguenin (1899) und in den Voigtscben Jahresbericbten im Archiv für Kinderheilkunde.

Bei den nicht im Originale benützten Abhandlungen babe ich die Quelle meiner Kenntnisnahme vermerkt.

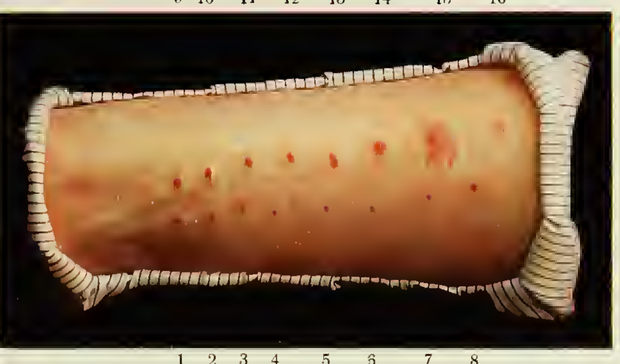
Kahler, Prager Vierteljahrschrift, 1873 (zitiert bei Huguenin) 182
Keisuke Tanaka, Zur Erforschung der Immunität durch die Vakzination. Zentralbl. f. Bakt., 1902, p. 729 125
Knoepfelmacher W., Subkutane Vakzineinjektionen am Menschen. Wr. Mediz. Wo.. 1906, 45 . . . . . 145, 177
Koch 137
Kraus R. 144
Diskussionsbemerkungen in den Sitzungen der k. k. Ges. d. Ärzte in Wien vom 22. Juni 1906 und 22. Februar 1907. Wr. Klin. Wo., 1906, 26. p. 816 und 1907, 9, p. 271 . . . . . 5, 110, 134, 172, 176
Kraus und Volk, Weitere Studien über Immunität bei Syphilis und bei der Vakzination gegen Variola. Wr. Klin. Wo. 1906, 21 135
Krehl, L, Pathologische Physiologie. Leipzig, Vogel, 1904 1
Kretz R., Über die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin. Zeitsch. f. Heilk. 23, 1902, X 137
Layet, Traité pratique de la vaccination animale. Paris, F. Alcan 1889 . . 125, 150
van der Locff, Proteiden im animalen Impfstoff. Monatsch. f. prakt. Dermat., 1887, 5, 10 (zitiert bei Huguenin) 173
Loewenstein 139
Madsen 140
Merk, Zur Frage der Vaccina generalisata vera. Wr. Klin. Wo., 1902, 26 . . 82, 184
Metschnikoff 141
Miles Th. (zitiert bei Reiter) 180
Monti jun. 120
Mudge J. (zitiert bei Reiter) 180
Nobl G., Beiträge zur Vakzineimmunität. Wr. Klin. Wo., 1906, 22 125
Nourney A., Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Impfung. I.-D. Straßburg, Heitz, 1881 . . . . . 34, 35, 37, 125, 144, 177
— Über aktive Immunisierung mit besonderer Berücksichtigung des Alttuberkulins. D. Mediz. Zeitung, 1907, 1 5
Ortynsky, Wr. Mediz. Wo., 1901, p. 1801 82
Otto R., Das Theobald Smithsche Phänomen der Serum-Überempfindlichkeit. v. Leuthold Gedenkschrift, 1906 130
Parrot (zitiert bei Huguenin), Gazette des Hôpîtaux, 1880 170
Pasteur, Compte rendus de l'académie des sciences, 1880, Bd. 40, p. 247 (zitiert bei Metschnikoff) 2
Paul G., Studien über die Ätiologie und Pathogenese der sogenannten generalisierten Vakzine bei Individuen mit vorher gesunder und kranker Haut. Arch. f. Derm. u. Syph. 1900, Bd. 52, p. 1 . . . . . 8, 184
Peiper, Über das Vakzinefieber. Zeitschr. f. klin. Mediz., 1890 . . . . . . 22, 148
Peiper und Schrause, Berl. Klin. Wo., 1896, 4 7
Perl, Berl. Klin. Wo., 1893, p. 674 7
L. Pfeiffer, Behandlung und Prophylaxe der Blattern. Penzold und Stinzing, I. Jena, Fischer, 1902.
— Die modernen Immunitätslehren und die Vakzination. Zeitschr. f. Hyg., 1905, p. 427 . . . . . 3, 5, 31, 125, 165, 169, 173, 176, 177
Pfeiffer R. 131, 136, 137
von Pirquet, Zur Theorie der Vakzination. Verhandl. d. Ges. f. Kdheilk. in Kassel, 1903.
— Die frühzeitige Reaktion bei der Schutzpockenimpfung. Wr. Klin. Wo., 1906, 28.

von Pirquet, Allergie. Münch. Mediz. Wo., 1906, 30.
— Ist die vakzinale Frühreaktion spezifisch? Wr. Klin. Wo., 1906, 47.
— Eine Theorie des Blatternexanthems. Sitzung des k. k. Ges. O.-Ärzte, 22. Februar 1907, Wr. Klin. Wo., 1907, 9 271
v. Pirquet und Schick, Zur Theorie der Inkubationszeit. Wr. Klin. Wo., 1903, 26, 45.
— Die Serumkrankheit. Wien, Deuticke, 1905.
Pohl - Pincus, Untersuchungen über die Wirkungsweise der Vakzination. Berlin, 1882. Ref. Zentralbl. f. d. mediz. Wissenschaften. Berlin, 1882 . . . . 3, 138
Radziewski 136
Randow A. von, Der Einfluß der Schutzpockenimpfung auf Schwangere, Wöchnerinnen, Neugeborene und Kranke. J. D. Greiswald, Adler, 1904 8
Reiter M., Beiträge zur richtigen Beurteilung und erfolgreichen Impfung. München, Cotta, 1846 . . . . 126, 162, 180
Richet, De l'anaphylaxie ou sensibilité croissante des organismes à des doses successives de poison. Arch. di fisiol. 1904, p. 129 139
Rosenau und Anderson, A new toxic action of horse serum. Journ. of Med. Research. Boston, VII, 1906 . . . . 130, 131
Sacco, Osservazione pratiche sul uso del vajuolo vaccino. Milano, 1801 (zitiert bei Bohn) 177, 180
Schaper, Übertragung der Pocken durch Implantation während des Prodromalstadiums. Deutsche Militärärztl. Zeitschr., I, 1872, p. 53 173
Schick B. 4, 6, 130, 131, 138, 157
Schloßmann, Verhandlungen der D. Ges. f. Kdheilk. in Kassel, 1903 . . 8
Sobotka Josef, Zur Kenntnis des Vakzineprozesses. Zeitschr. f. Heilk., 1893, p. 349 . . . . 8, 22, 23, 148, 151, 153, 154, 167, 175, 176, 185
Sternberg 172
Tyzzer s. Brinckerhoff.
Voigt L., Impfschutz und Variolavakzine. Deutsche mediz. Wo. 1898, p. 512 122, 179
De Waele H., Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen einer pathogenen Wirkung des Blatternvirus und der Kuhpockenlymphe. Sammelreferat. Zentralbl. f. Bakt. Ref. 36, Bd. 1905, Nr. 10/11.
De Waele und E. Sugg, Étude sur la Variole et la Vaccine. Arch. intern. de Pharmacodynamie et de thérapie, 1902, 1904 . . . . 172, 175
— Sur la production de l'immunité par la méthode des sacs de Collodion. Comptes rendus de la Soc. de Biologie de Paris. Bd. 57, 37, 30. Dez. 1904 140
— Experimentelle Untersuchungen über die Kuhpockenlymphe. Zentralbl. f. Bakt. Orig.-Bd. 39, 1, 1905.
Weigert, Anatomische Beiträge zur Lehre von den Pocken. Breslau 1874.
— Über pockenähnliche Gebilde in parenchymatösen Organen und deren Beziehung zu Bakterienkolonien. Breslau, 1875 171
Wolfert, (zitiert bei Huguenin, p. 368) 122
Wolff Max, Über Vakzination neugeborener Kinder. Bd. 117, p. 391—399. Arch. f. pathol. Anatomie 8, 20
Wolff - Eisner A., Über Grundgesetze der Immunität. Zentralbl. f. Bakt. 1904, Bd. 37 . . . . 131, 136
Zuelzer, Variola in Eulenburgs Realenzyklopädie 1890 . . . 170, 171, 172, 181, 182
— Beiträge zur Pathologie und Therapie der Variola. Berl. Klin., Wo. 1872, p. 609, 621.

Fig. 1. Kuhpockenexanthem. Rehousek (p. 43). 15. Tag nach Erstimpfung. Der Ausschlag begann papulös am 9. Tage; später Blasenbildung.



Fig. 2. Ablauf der Frühreaktion.



Sukzessivimpfungen an der Innenseite meines Unterarmes. 21.—27./7. 1905. (p. 104.)

Die Insertion fand statt:

bei 1	vor $5\frac{3}{4}$	Tagen
2	$5\frac{1}{2}$	"
3	$5\frac{1}{4}$	"
4	5	"
5	$4\frac{3}{4}$	"
6	$4\frac{1}{2}$	"
7	$4\frac{1}{4}$	"
8	4	"
9	50	Stunden
10	43	"
11	37	"
12	30	"
13	24	"
14	19	"
15	12	"
16	3	"



Fig. 4. Hyperergische Frühreaktion.

Dieselbe Stelle wie Fig. 3 am 7. Tage. (p. 108.)



Fig. 3. Hyperergische Frühreaktion.

Maximale Entwicklung 24 Stunden nach der Insertion von frischer humanisierter Lymphe (p. 108.)



Fig. 5. Normale Erstvakzination.

Stadium der Aula: Gedellte Papille, von einem schmalen roten Saume umgeben. Kurz vor Eintritt der Area. K. B. 30./5. 1906. 8. Tag.



Fig. 6. Normale Erstvakzination.

Stadium der Area. Papille im Zentrum vertrocknet. K. A. 18./7. 1906. 11. Tag.

Nach Moulagen von Dr. Henning

Verlag von Franz Deuticke in Leipzig und Wien.



AUS DER K. K. UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK
IN WIEN.
(VORSTAND HOFRAT ESCHERICH.)

a.C. Klebs
Nov 1907

KLINISCHE STUDIEN

ÜBER

VAKZINATION

UND VAKZINALE ALLERGIE.

VON

DR. C. v. PIRQUET.

MIT 49 FIGUREN IM TEXT UND EINER FARBIGEN TAFEL.

LEIPZIG UND WIEN.
FRANZ DEUTICKE.
1907.

Verlags-Nr. 1269.

Verzeichnis von pädiatrischen Werken aus dem Verlage von Franz Deuticke in Leipzig und Wien.

Verlag von Franz Deuticke in Leipzig und Wien.

Zum Abonnement empfohlen:

MONATSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE.

Herausgegeben von

Ashby	Czerny	Johannessen	Marfan	Mya
Manchester.	Breslau.	Christiania.	Paris.	Florenz.

Redigiert von

Dr. Artur Keller
Magdeburg.

Preis des Jahrganges (zirka 40 Bogen) M. 16·—.

Der sechste Jahrgang, der mit April 1907 beginnt, referiert die pädiatrische Literatur des Jahres 1907.

Aufgabe der Monatschrift für Kinderheilkunde ist es, kurze Originalartikel, vorläufige Mitteilungen etc. rasch zu bringen, vor allem aber eine lückenlose Zusammenstellung der gesamten pädiatrischen Literatur, wie sie in den Fachjournalen, Monographien, Lehrbüchern enthalten und in den verschiedenen Zeit- und Wochenschriften anderer Disziplinen verstreut ist.

Dieser Aufgabe, eine vollständige Übersicht der pädiatrischen Literatur durch gute Referate zu geben, sucht die Redaktion in der Weise gerecht zu werden, daß einerseits für die Literatur eines jeden Landes Mitarbeiter aus diesem Lande selbst gewonnen werden, daß anderseits die Zeitschriften, Monographien, Lehrbücher der Pädiatrie sowie der inneren Medizin und der theoretischen Fächer, soweit sie pädiatrische Arbeiten bringen, von Kinderärzten referiert werden, und aus der Literatur der Spezialfächer, wie Dermatologie, Ophthalmologie, Otologie etc., Vertreter des betreffenden Faches die einschlägigen Arbeiten sammeln.

Probenummern sind durch alle Buchhandlungen und auch direkt vom Verlage zu erhalten.

Druck von Rudolf M. Rohrer in Brünn.





